

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LAÍSE COSTA BORBA

**SÍNTESE DE LÍQUIDOS IÔNICOS ANFIFÍLICOS DERIVADOS DE  
OXA(TIA)ZOLIDINAS E ESTUDO DA INTERAÇÃO COM BSA E  
LIPOSSOMAS**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, abril de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LAÍSE COSTA BORBA

**SÍNTESE DE LÍQUIDOS IÔNICOS ANFIFÍLICOS DERIVADOS DE  
OXA(TIA)ZOLIDINAS E ESTUDO DA INTERAÇÃO COM BSA E  
LIPOSSOMAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, abril de 2018.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Paulo H. Schneider, por aceitar essa aluna com pouco tempo para o laboratório, pela imensa paciência, pela dedicação, pela orientação, por ser um exemplo a ser seguido. Serei eternamente grata e honrada por ter você como meu orientador.

Ao Prof. Fabiano Rodembusch pelo tempo disponível, pelos ensinamentos, pelas conversas e pelo apoio. Muito obrigada por toda ajuda de coração!

À Prof.<sup>a</sup> Simone Amaral pelo tempo disponível, pelos ensinamentos, incentivo e carinho.

À minha família, por todo apoio, amor e entender as minhas ausências nos finais de semana.

À minha noiva, Cristiane Bolina da Cunha, por ser essa pessoa maravilhosa, amiga, companheira em todos os momentos, das idas ao vale nos sábados até segurar as pontas nos meus dias de crise de pânico, pelo imenso apoio, por tentar aprender química para me ajudar.

Aos meus amigos Carol, Letícia, Felipe, Hermann, Marco, Maíra, Francine, Matheus, Lorini e Rafael por entenderem a minha ausência. Agradeço em especial o Rafael Brito por estar sempre presente nos meus dias de medo, por ser meu companheiro nas idas ao vale e por todo carinho e amor.

Ao Felipe Grillo, meu colega de trabalho e amigo, por todo suporte, carinho e incentivo. Sem você seria muito chato trabalhar na UFCSPA, e seria muito difícil realizar o mestrado.

À Mariana Ferrari Bach pelos ensinamentos, pela paciência e amizade. Será uma ótima professora!

À Carol Jacoby e ao Rodrigo Borges pela amizade e pelas orientações.

À Andressa Carlos pelas risadas aos sábados no campus do vale, sua amizade foi muito importante nessa trajetória.

À Thais Kroetz por toda ajuda, ensinamentos e amizade, muito desse trabalho só foi possível devido a tua ajuda e amizade.

Aos colegas do laboratório 302 do LAMOCA por toda amizade, carinho, gentilezas, apoio e ajuda em várias análises.

Aos técnicos do Instituto de Química, pelas análises realizadas de forma sempre eficiente. Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela infraestrutura oferecida.

Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPQ e FAPERGS, pelo financiamento da pesquisa.

## SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	9
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS .....	13
RESUMO .....	14
ABSTRACT .....	15
1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	19
2.1. AMINOÁCIDOS COMO PLATAFORMAS DE SÍNTESE.....	19
2.1.1. Oxazolidina e Tiazolidina.....	19
2.1.2. Anel oxazolidínico e aplicação.....	20
2.1.3. Anel tiazolidínico e aplicação.....	20
2.1.4. Método de obtenção.....	21
2.2. LÍQUIDOS IÔNICOS.....	22
2.3. TENSOATIVOS .....	26
2.4. MICELAS .....	28
2.5. LIPOSSOMAS E BSA .....	31
2.5.1. Lipossomas .....	31
2.5.2. BSA.....	Erro! Indicador não definido.
3. OBJETIVOS .....	34
3.1. OBJETIVO GERAL .....	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	34
4.1. SÍNTESE DAS OXA(TIA)ZOLIDINAS .....	34
4.1.1. Síntese dos Ácidos (S)-3-( <i>terc</i> - butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (11a) e (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-( <i>terc</i> - butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (11b) .....	35

4.1.2. Síntese do Ácido ( <i>R</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (11c).....	35
4.2. ESTERIFICAÇÃO DAS OXA(TIA)ZOLIDINAS .....	36
4.3. INSERÇÃO DO METIL-IMIDAZOL E FORMAÇÃO DO LÍQUIDO IÔNICO ANFIFÍLICO .....	43
4.4. ENSAIOS COM LIPOSSOMAS E ALBUMINA BOVINA (BSA) .....	46
4.4.1. Interação com lipossomas .....	49
4.4.2. Interação com BSA.....	57
5. CONCLUSÕES .....	62
6. EXPERIMENTAL.....	63
6.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	63
6.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	64
6.2.1. Ácido (S)-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (11a).....	64
6.2.2. Ácido (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (11b).....	64
6.2.3. Ácido ( <i>R</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (11c) .....	64
6.2.4. Procedimento para esterificação dos organocatalisadores .....	65
6.2.4.1. 4-(6-bromohexil)-3-( <i>tert</i> -butil)( <i>S</i> )-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (20).....	66
6.2.4.2. 4-(9-bromononil)-3-( <i>tert</i> -butil)( <i>S</i> )-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (21).....	66
6.2.4.3. 4-(11-bromoundecil)-5-metil-3-( <i>tert</i> -butil)( <i>S</i> )-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (22).....	67
6.2.4.4. 4-(6-bromohexil)-5-metil-3-( <i>tert</i> -butil)( <i>S</i> )-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (23) .....	67

6.2.4.5. 4-(9-bromononil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (24) .....	67
6.2.4.6. 4-(11-bromoundecil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (25).....	68
6.2.4.7. 4-(11-bromoundecil)-3-(tert-butil)(R)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (26).....	68
6.2.5. Procedimento para alquilação do metil-imidazol. ....	69
6.2.5.1. Brometo de 1-(nonil-3(tertbutil)(S)-oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (27) .....	69
6.2.5.2. Brometo de 1-(undecil-3(tertbutil)(S)Oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (28) .....	69
6.2.5.3. Brometo de 1-(undecil-5-metil-3(tertbutil)(S)Oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (29).....	70
6.3. DETERMINAÇÃO DE LIPOFILICIDADE.....	70
6.4. ASSOCIAÇÃO COM BSA .....	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Reação aldol catalisada por L-Prolina em meio aquoso micelar <sup>7</sup> . .....	18
<b>Esquema 2</b> – Utilização de derivado de Tiazolidina como organocatalisador em reações assimétricas de aldol. ....	19
<b>Esquema 3</b> – Síntese das oxa(tia)zolidinas protegidas.....	21
<b>Esquema 4</b> – Obtenção de Líquidos Iônicos <sup>25</sup> . ....	25
<b>Esquema 5</b> – Análise sintética do LIA.....	34
<b>Esquema 6</b> – Síntese das oxazolidinas. ....	35
<b>Esquema 7</b> – Síntese da Tiazolidina.....	36
<b>Esquema 8</b> – Esterificação das Oxa(tia)zolidinas. ....	36
<b>Esquema 9</b> - Síntese dos LIAs.....	43

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura das Oxazolidinas e Tiazolidinas derivadas de L-aminoácidos. ....	17
<b>Figura 2</b> – Estrutura do grupo Imidazol. ....	17
<b>Figura 3</b> – Estrutura do anel oxazolidínico. ....	20
<b>Figura 4</b> - Estrutura do anel tiazolidínico. ....	21
<b>Figura 5</b> – Principais cátions e ânions descritos na literatura para síntese de LIs <sup>16</sup> . ....	23
<b>Figura 6</b> – a) número de artigos publicados por ano com tema “líquidos iônicos como surfactantes”. b) número de citações em periódicos do mesmo tema. Fonte: Web Of Science, 05/09/17. ....	24
<b>Figura 7</b> – Estrutura genérica de Tensoativos <sup>27</sup> . ....	25
<b>Figura 8</b> – Estrutura do Ibuprofenato de 1-metil-3-butylimidazólio. ....	26
<b>Figura 9</b> – Agregados formados por surfactantes em água <sup>33</sup> . ....	29
<b>Figura 10</b> – Relação entre o parâmetro crítico de empacotamento e a morfologia de auto agregação das moléculas do surfactante <sup>35b</sup> . ....	29
<b>Figura 11</b> – a) Estrutura molecular do ProC3LS; b) Ilustração dos arranjos iônicos em vesículas <sup>44</sup> . ....	31
<b>Figura 12</b> – Domínios e subdomínios da BSA <sup>51</sup> . ....	33
<b>Figura 13</b> – Fragmentos de triptofano em BSA (esquerda) e HSA (direita) <sup>52</sup> . ....	33
<b>Figura 14</b> – RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400MHz) do produto 21. ....	38
<b>Figura 15</b> – RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> (100MHz) do produto 21. ....	39
<b>Figura 16</b> – Infravermelho do produto 21. ....	40
<b>Figura 17</b> – Ampliação entre 1 e 4, ppm do espectro de correlação bidimensional <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY em CDCl <sub>3</sub> (400MHz) do composto 21. ....	41
<b>Figura 18</b> – Ampliação entre 1 e 4,6 ppm do espectro de correlação bidimensional <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HSQC em CDCl <sub>3</sub> (400MHz) do produto 21. ....	42
<b>Figura 19</b> – Ampliação entre 1 e 4,4 ppm do espectro de correlação bidimensional <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HMBC em CDCl <sub>3</sub> (400MHz) do composto 21. ....	43
<b>Figura 20</b> – RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400MHz) do produto 28. ....	44
<b>Figura 21</b> – RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> (100MHz) do produto 28. ....	45
<b>Figura 22</b> – Infravermelho composto 28. ....	46

<b>Figura 23</b> – Compostos analisados.....	47
<b>Figura 24</b> – a) Espectros de absorção na região do UV-Vis dos precursores 20 – 26 em etanol e b) Espectros de absorção na região do UV-Vis dos LIAs 27 e 28 em etanol.....	48
Figura 25 – a) Espectros de emissão de fluorescência dos precursores 20 – 26 em etanol e b) Espectros de emissão de fluorescência em etanol dos LIAs 27 e 28 em etanol.....	48
<b>Figura 26</b> – Adição do composto 21, $1 \times 10^{-4}$ a $1 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo lipossoma (Slits 5.0nm/5.0nm, $\lambda_{exc}=330$ nm). ....	50
<b>Figura 27</b> – Adição do composto 22, $1 \times 10^{-4}$ a $1 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência, (Slits 5.0nm/5.0nm, $\lambda_{exc}=330$ nm).....	50
<b>Figura 28</b> – Adição do composto 27, $1 \times 10^{-4}$ a $1 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência, (Slits 5.0 nm/5.0 nm, $\lambda_{exc}=310$ nm). ....	51
<b>Figura 29</b> – Adição do composto 28, $1 \times 10^{-4}$ a $10 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm, $\lambda_{exc}=315$ nm). ....	51
<b>Figura 30</b> – Adição de Lipossoma, $1 \times 10^{-4}$ a $1 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo composto 22, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm, $\lambda_{exc}=330$ nm).....	52
<b>Figura 31</b> – Adição de Lipossoma, $1 \times 10^{-4}$ a $1 \times 10^{-3}$ M, em solução tamponada contendo composto 28, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm, $\lambda_{exc}=315$ nm).....	52
<b>Figura 32</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do <b>composto 21</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência, ( $R^2=0,9761$ ).....	53
<b>Figura 33</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do <b>composto 22</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência, ( $R^2=0,7036$ ).....	53
<b>Figura 34</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do <b>composto 27</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência ( $R^2=0,8827$ ).....	54

<b>Figura 35</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do <b>composto 28</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência ( $R^2=0,9457$ ).....	54
<b>Figura 36</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do <b>composto 22</b> em função da concentração [C] do <b>Lipossoma</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência .....	55
<b>Figura 37</b> – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do <b>composto 28</b> em função da concentração [C] do <b>Lipossoma</b> . b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência .....	55
<b>Figura 38</b> – BSA (10 $\mu$ M - 1mL) com diferentes concentrações de 22 (1-10 $\mu$ M). a) Espectros de absorção de UV-Vis b) Emissão de fluorescência. Supressão de fluorescência: 8,6%.....	57
<b>Figura 39</b> – BSA (10 $\mu$ M - 1mL) com diferentes concentrações de 28 (1-10 $\mu$ M). a) Espectros de absorção de UV-Vis b) Emissão de fluorescência. Supressão de fluorescência: 11,3%. .....	58
<b>Figura 40</b> – Curva de Stern-Volmer aplicadas ao máximo de emissão da BSA em 342 nm na presença do composto 22. ( $R^2=0,8896$ ).....	59
<b>Figura 41</b> – Curva de Stern-Volmer aplicadas ao máximo de emissão da BSA em 342 nm na presença do composto 28. ( $R^2=0,9490$ ).....	60
<b>Figura 42</b> – Curvas de $\log [S] \times \log (F_0-F/F)$ utilizadas para o cálculo da constante de ligação ( $K_A$ ) e número de sítios de ligação com BSA, à esquerda molécula 22 e à direita molécula 28 .....	61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação de Tensoativos. ....	27
<b>Tabela 2</b> – Caracterização dos precursores e LIAs oxazolidínicos em etanol por UV-Vis e Emissão de Fluorescência .....	49
<b>Tabela 6</b> – Valores referentes aos coeficientes de partição ( $K_p$ ) calculado para as moléculas 21, 22, 27 e 28 com lipossoma constante. ....	56
<b>Tabela 7</b> – Valores referentes aos coeficientes de partição ( $K_p$ ) calculado para as moléculas 22 e 28 com lipossoma variável. ....	56
<b>Tabela 8</b> - Resultados obtidos a partir da equação de Stern-Volmer, na temperatura ambiente de 25°C. ....	59
<b>Tabela 9</b> – Constante de ligação com BSA e número de sítios de ligação. ....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

**RMN de <sup>1</sup>H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**RMN de <sup>13</sup>C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

**ppm** - partes por milhão

**IV** – Infravermelho

**Hz** - Hertz

**LI** - Líquido Iônico

**CMC** – Concentração Micelar Crítica

**CPP ou P** – “Critical packing parameter” ou parâmetro crítico de empacotamento

**nm** - nanômetro

**s** - singleto

**d** - dubleto

**t** - tripleto

**m** - multipleteo

**mmol** - milimol

**DCM** - diclorometano

**(Boc)<sub>2</sub>O** - Pirocarbonato de *terc*-butila

**DMAP** - 4-Dimetilaminopiridina

**EDCI** - 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

**LIAs** – Líquidos Iônicos Anfifílicos

**LIT** – Líquido Iônico Tensoativo

**LIAS** – Líquido Iônico de Atividade Superficial

**[mim]** – Metil-imidazol

**[bmim]** – 1-Butil-3-metil-imidazol

**BSA** – Albumina Sérica Bovina

**HSA** – Albumina Sérica Humana

**UV-Vis** – Ultravioleta-Visível

**nm** – nanômetro

**τ<sub>0</sub>** – Tempo de vida do fluoróforo na ausência do supressor

**[S]** – Concentração do Supressor

**PBS** – Tampão Fosfato Salino

## RESUMO

Os líquidos iônicos, por geralmente apresentar, em sua estrutura, uma cadeia alquílica apolar e uma parte polar, como o cátion imidazólio, podem ser considerados estruturas anfífilas, e apresentam semelhanças com os tensoativos. Tais estruturas, devido a este caráter anfílico, podem interagir com estruturas do tipo Lipossomas ou até mesmo com biomoléculas, como a BSA.

Neste trabalho, foram sintetizados três líquidos iônicos inéditos, com rendimentos de 52 a 66%, acoplados a sistemas quirais derivados de aminoácidos naturais e de fácil obtenção, como a L-Cisteína, a L-Serina e a L-Treonina. Estes foram caracterizados tanto do ponto de vista estrutural, quanto por suas propriedades fotofísicas. Como procedimento metodológico utilizou-se de ciclocondensação de aminoácidos, esterificação de Steglich e alquilação para inserção de cadeia carbônica ao anel metil-imidazol. Para investigação e confirmação dessas estruturas utilizou-se de estudos de Ressonância Magnética de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , Infravermelho, além das espectroscopias de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência.

Por fim, estes novos líquidos iônicos foram testados com lipossomas e BSA, cujos resultados mostraram boa interação com essas biomoléculas.

**Palavras chave:** Líquidos iônicos, Aminoácidos, Lipossomas, sensores ópticos, BSA.

## ABSTRACT

Ionic liquids can be considered as amphiphilic structures and have similarities with the surfactants, once they generally have an apolar alkyl chain and a polar moiety, such as the imidazolium cation. Such structures, due to this amphiphilic character, may interact with liposome structures or even with biomolecules, such as BSA.

In this work, three new ionic liquids containing chiral systems derived from naturally occurring amino acids, such as L-Cysteine, L-Serine and L-Threonine were synthesized, with yields ranging from 52 to 66%. They were fully characterized both from the structural point of view, and by its photophysical properties. As methodological procedures, amino acid cyclocondensation, Steglich esterification and alkylation were used. In order to investigate and confirm these structures, magnetic resonance studies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , infrared, as well as absorption spectroscopies in the UV-Vis region and fluorescence emission were used.

At last, these new ionic liquids were tested with liposomes and BSA, and the results showed good interaction with these biomolecules.

**Key words:** Ionic Liquids, Amino Acids, Surfactants, Liposomes, BSA.

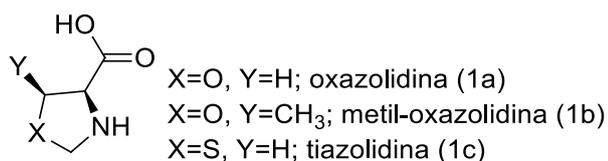
## 1. INTRODUÇÃO

A demanda do mercado por novos compostos químicos menos tóxicos e ambientalmente corretos estimula o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. Desta forma, é desejável que estes novos procedimentos envolvam um menor número de etapas, condições brandas de reação, baixo consumo de energia, minimização do uso de solventes tóxicos ou derivados de petróleo, bem como maior capacidade de biodegradação e materiais de partida abundantes na natureza e de fácil obtenção, e, sobretudo, disponham de estereoquímica adequada.

Na natureza, a assimetria é uma característica notável presente em várias moléculas, visto que, em alguns casos, apenas um dos enantiômeros apresenta resposta biológica benéfica, sendo que o outro pode ser inativo ou desencadear respostas biológicas não desejadas. Um exemplo deste fenômeno é o caso da Talidomida<sup>1</sup>, remédio utilizado por gestantes, em 1957, para a redução do enjoo, que apresentou efeitos maléficos na formação do feto provocados por um dos enantiômeros. Além disso, a presença de centros estereogênicos em moléculas bioativas é considerada essencial para a interação com algumas enzimas importantes. Assim, a síntese de compostos enantiomericamente puros é de grande importância para a indústria química, principalmente a farmacêutica.

Na busca por essas novas moléculas, a escolha adequada dos materiais de partida é de suma importância. Materiais de partida abundantes e de fácil acesso são requisitos fundamentais para o início de uma síntese. Neste contexto, os aminoácidos possuem larga aplicação, aliando ainda um importante fator, que é a estereoquímica definida, para a síntese de moléculas quirais<sup>2,3</sup>.

Como exemplo, os aminoácidos, L-Prolina, L-Serina, L-Cisteína, L-Treonina, podem dar origem a interessantes estruturas quirais tais como as oxa(tia)zolidinas, por meio de ciclocondensação com formaldeído (Figura 1).



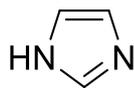
(1 a-c)

**Figura 1** – Estrutura das Oxazolidinas e Tiazolidinas derivadas de L-aminoácidos.

Contudo, mesmo se utilizando de aminoácidos, se busca ainda uma solução para os solventes tóxicos e voláteis, de forma a eliminar ou reduzir o uso e a geração de substâncias perigosas, e tornar possível a classificação dessas reações como química verde. Dentre os estudos atuais, destacam-se os líquidos iônicos e os meios micelares <sup>4,5</sup>.

Os líquidos iônicos (LIs) são caracterizados como sais orgânicos fundidos, líquidos à temperatura ambiente, que apresentam as seguintes propriedades: estabilidade térmica e química, baixa pressão de vapor, não-inflamabilidade, alto poder de solubilização e possibilidade de reutilização.

Inicialmente, esses LIs foram empregados na forma de solventes, em substituição aos solventes orgânicos voláteis comumente utilizados. Tal empregabilidade apresentou-se como uma alternativa aos anseios de preservação e redução do impacto ambiental. No entanto, suas aplicações se expandiram rapidamente para outras áreas, como por exemplo, uma série de líquidos iônicos quirais desenvolvidos e aplicados em síntese assimétrica como organocatalisadores e/ou como solventes. Um dos principais precursores utilizados para sintetizar LIs é o imidazol (Figura 2) e seus derivados, como 1,3 – dialquilimidazóis. Ademais, quando moléculas de cadeias longas são inseridas ao metil-imidazol, estas podem vir a formar surfactantes devido ao caráter anfifílico da estrutura.

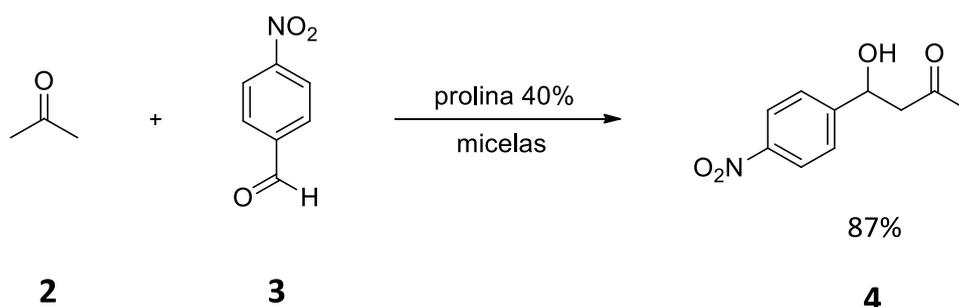


2

**Figura 2** – Estrutura do grupo Imidazol.

Os surfactantes são substâncias com caráter anfifílico que possuem em sua estrutura uma porção hidrofílica e outra hidrofóbica, sendo capazes de diminuir a tensão superficial da água, podendo ser utilizados como meio reacional, facilitando assim as reações que não ocorreriam em meio aquoso<sup>6</sup>, ou como agentes formadores de micelas.

Há algum tempo, soluções micelares são empregadas para viabilizar reações em meio aquoso, como é o caso de uma reação aldólica catalisada por L-Prolina em micelas em meio aquoso, sem a utilização de solventes convencionais<sup>7</sup> (Esquema 1). Nesse contexto, as micelas ou vesículas podem atuar como nano(micro)reatores com a função de solubilizar substâncias apolares em solventes polares, como a água, por compartimentalizarem e concentrarem os reagentes em espaços restritos, podendo estabilizar intermediários e produtos.



**Esquema 1** – Reação Aldol catalisada por L-Prolina em meio aquoso micelar<sup>7</sup>.

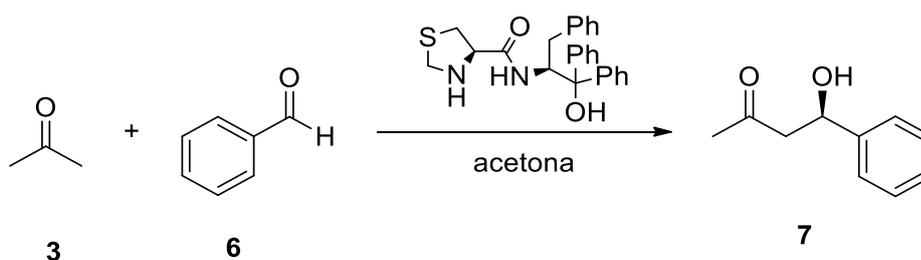
Uma forma de avaliar se as estruturas podem ser utilizadas em meios biológicos, ou até mimetizar um sistema biológico, é testando seu comportamento e interação com lipossomas e com a Albumina sérica bovina. A lipossoma por ser muito semelhante a uma bicamada lipídica de uma membrana celular é muito utilizada para verificar a interação de fármacos com as células humanas, já a albumina sérica bovina (BSA), por apresentar muita semelhança com a albumina sérica humana, sendo que a albumina é uma proteína abundante no sistema circulatório, logo pode-se observar que um fármaco possui interação com uma proteína abundante pode apresentar interação com outras proteínas.

A presente dissertação teve como objetivo unir oxa(tia)zolidinas quirais, bromoálcoois com cadeia alquílica de 6, 9 e 11 carbonos e metil-imidazol para síntese de líquidos iônicos quirais anfifílicos, após, a sua caracterização e ensaios fotoquímicos. As moléculas sintetizadas podem apresentar potencial como organocatalisador em reações assimétricas em meio aquoso, assim como podem apresentar potencial para química verde.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. AMINOÁCIDOS COMO PLATAFORMAS DE SÍNTESE

Os aminoácidos são considerados uma fonte natural de quiralidade e, portanto, são muito utilizados como plataformas quirais na síntese de compostos enantiomericamente puros, uma vez que dispõem de centros estereogênicos definidos, custo reduzido e baixa toxicidade. Um exemplo disso pode ser observado no esquema abaixo (Esquema 1), partindo de L-aminoácidos naturais, Braga *et al.* sintetizaram tiazolidinas inéditas e as aplicaram como organocatalisadores quirais em reações assimétricas de aldol<sup>3</sup>. Os produtos foram obtidos com bons excessos enantioméricos, variando de 73-89%.



**Esquema 2** – Utilização de derivado de Tiazolidina como organocatalisador em reações assimétricas de aldol.

#### 2.1.1. Oxazolidina e Tiazolidina

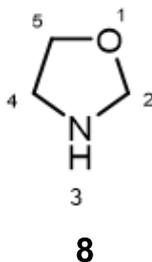
As oxa(tia)zolidinas são compostos cíclicos muito utilizados em catálise assimétrica<sup>2</sup>. Além disso, são encontrados em moléculas com várias

propriedades biológicas tais como propriedade antitumoral, anticonvulsivante, antimicrobiana e citotóxica<sup>8,9,10</sup>.

A síntese destes compostos tem sido extensamente estudada nos últimos anos em função da facilidade ao seu acesso a partir de matérias primas de baixo custo, elevado potencial sintético e aplicabilidade, grande disponibilidade e ausência de toxicidade.

### 2.1.2. Anel oxazolidínico e aplicação

As Oxazolidinas pertencem à classe de compostos orgânicos contendo um anel heterocíclico saturado de 5 membros, com um átomo de oxigênio na posição 1 e um grupo amina na posição 3 (Figura 4). Estas moléculas podem ser sintetizadas a partir de uma reação de condensação entre a L-Serina ou L-Treonina com metanal. Além disso, uma gama variável de moléculas com base na oxazolidina pode ser criada apenas modificando a estrutura do aldeído utilizado para ciclocondensação.



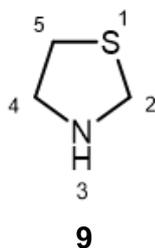
**Figura 3** – Estrutura do anel oxazolidínico.

Estes núcleos oxazolidínicos podem ser encontrados em antimicrobianos (Linezolida) e antibióticos, e seus derivados, como as oxazolidinonas, estão presentes em vários fármacos anticonvulsivos como Dimetadiona, Parametadiona e Trimetadiona<sup>8</sup>.

### 2.1.3. Anel tiazolidínico e aplicação

A tiazolidina é uma classe de compostos orgânicos que contém um anel heterocíclico saturado de 5 membros, com um átomo de enxofre na posição 1 e um grupo amina na posição 3 (Figura 4). Os compostos tiazolidínicos podem ser

sintetizados a partir de uma reação de ciclocondensação da L-Cisteína com metanal em meio básico.

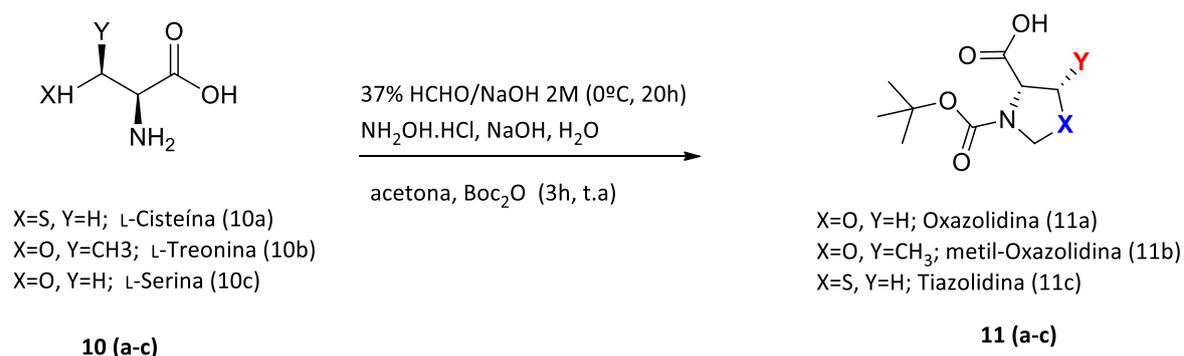


**Figura 4 - Estrutura do anel tiazolidínico**

Núcleos tiazolidínicos são amplamente utilizados e estudados, devido a sua capacidade de atuar em diversos alvos biológicos e pela sua presença na estrutura de diversos compostos bioativos, tais como derivados de Glitazona para tratamento da diabetes<sup>11</sup>.

#### 2.1.4. Método de obtenção

Na literatura é possível encontrar diversas formas de sintetizar as oxa(tia)zolidinas, visto que possuem uma ampla utilização na síntese de fármacos e na catálise assimétrica. Contudo, a forma mais comum e menos tóxica de síntese é a reação de ciclocondensação de um L-aminoácido com um aldeído<sup>12</sup> (Esquema 3).



**Esquema 3 – Síntese das oxa(tia)zolidinas protegidas.**

## 2.2. LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos, também conhecidos como sais orgânicos fundidos à temperatura ambiente, são sais que despertaram o interesse ao longo dos anos, devido às suas propriedades diferenciadas dos sais comuns, tais quais: a) a capacidade de dissolver tanto compostos orgânicos polares como apolares, fornecendo altas concentrações de soluto e minimizando a quantidade necessária de solventes; b) baixa pressão de vapor; c) não inflamável; d) usualmente líquidos em uma longa faixa de temperatura; e) estabilidade térmica e química; f) relativa facilidade de preparação; g) não são coordenantes; h) geralmente recuperáveis e reutilizáveis; i) possibilidade de serem otimizados para reações específicas, variando as estruturas do cátion e do ânion. Tais as características, aliadas ao fato de que grande parte dos líquidos iônicos são imiscíveis em solventes orgânicos menos polares, levaram ao aumento do uso de LIs como meio ou co-solvente em catálise<sup>13</sup>.

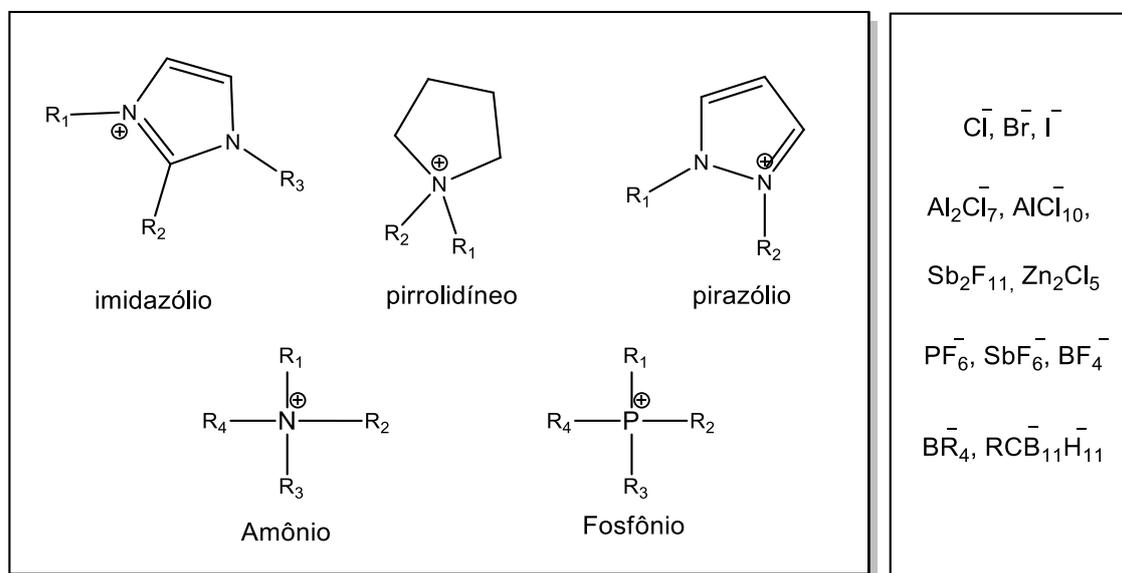
Inicialmente, estes LIs foram empregado, na química, como uma alternativa ambientalmente mais adequada aos solventes orgânicos voláteis usuais<sup>14</sup>. No entanto, suas aplicações expandiram-se rapidamente para outras áreas, como a farmacêutica e a engenharia<sup>15,16</sup>, sendo aplicados em sensores, células combustíveis, baterias, capacitores, fluidos térmicos, plastificantes, lubrificantes, ionogéis, extratores e solventes em análises, síntese, catálise, entre outros<sup>17</sup>.

A partir da década de 70 os LIs foram utilizados como catalisadores em reações orgânicas de alquilação e acilação de olefinas<sup>18</sup>. O primeiro exemplo do uso de LIs em catálise assimétrica bifásica foi reportado em 1995 por Chauvin *et al.*, enquanto o uso como meio em síntese apareceu cerca de cinco anos mais tarde<sup>13</sup>. Em 2002, foi reportada por Toma e Loh, a utilização de LIs como solvente em reações aldólicas. Devido a sua facilidade de separação, ambos grupos de pesquisa estudaram a reação de aldol assimétrica entre acetona e aldeídos aromáticos usando como catalisador a L-Prolina, e como melhor LI obtiveram hexafluorofosfato de 3-butil-1-metil-imidazólio ou [BMIM][PF<sub>6</sub>]<sup>9, 19a, b</sup>.

Neste contexto, uma das aplicações mais difundidas dos LIs está na substituição de solventes orgânicos voláteis. Tal fato o torna, para alguns químicos, um solvente “verde”, ou ambientalmente favorável para química verde,

tornando-o centro de muitas inovações nos processos industriais “verdes”<sup>20</sup>. Contudo, os LIs não podem ser caracterizados somente como solventes uma vez que estes compostos podem ser descritos como redes tridimensionais organizadas de espécies iônicas, originando um fluido “supramolecular”<sup>21</sup>. Também não se pode afirmar que estes realmente são “verdes” antes de fazer todos os testes de biodegradabilidade e toxicológicos. De acordo com a literatura sabe-se que quanto maior a cadeia do LI, maior é a sua toxicidade. Essa toxicidade é explicada pelo aumento do caráter lipofílico, que facilita a incorporação em membranas biológicas e a ruptura das proteínas da membrana<sup>22</sup>.

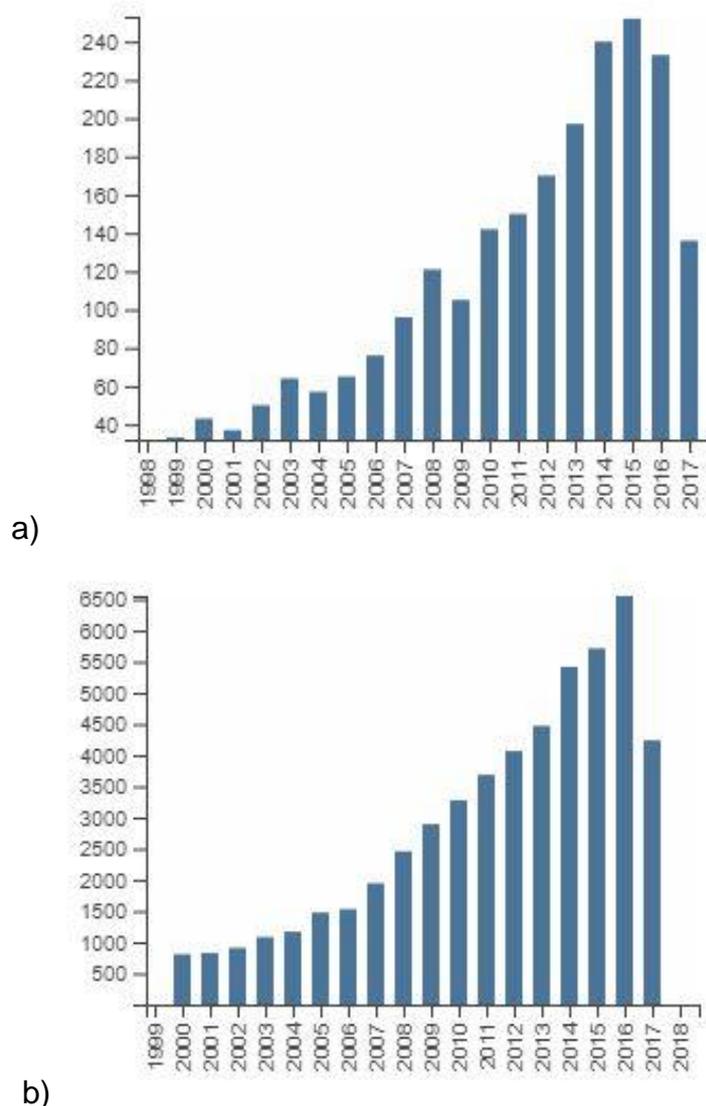
Dos principais, e mais usuais, precursores utilizados para sintetizar LIs, destaca-se o imidazol, assim como seus derivados (Figura 5), pois são sais cujo o cátion é não simétrico e um ou os dos íons são volumosos de tal forma que as cargas se encontram dispersas por um grande volume. Estes dois fatores minimizam a energia da estrutura cristalina e desfavorecem a formação do sólido<sup>16,22,23,24</sup>.



**Figura 5** – Principais cátions e ânions descritos na literatura para síntese de LIs<sup>17</sup>.

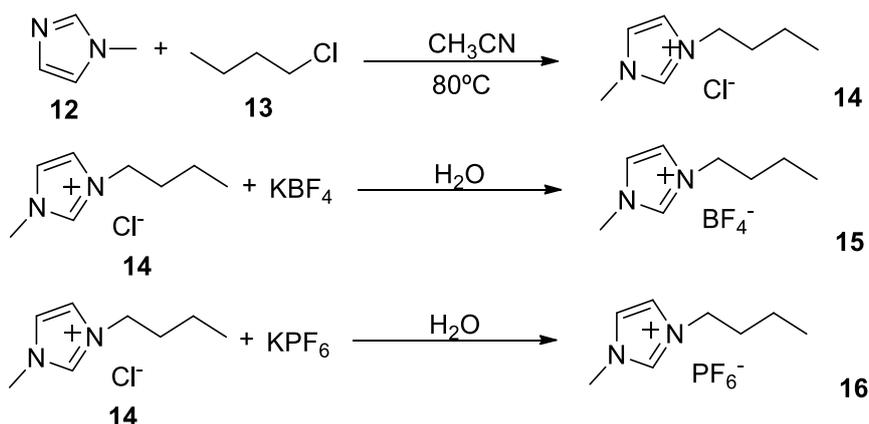
A deslocalização da carga do imidazol confere aos compostos uma região interfacial diferenciada dos tensoativos convencionais. Com a presença de uma

estrutura apolar e outra polar nos LIs, observou-se um caráter anfifílico e algumas propriedades de tensoativos, líquidos iônicos tensoativos - LITs. Tais propriedades provocaram um aumento no número de pesquisas acerca desta nova utilização como surfactante (Figura 6). Neste contexto, estudos apresentaram melhores resultados do que aqueles que foram utilizados os tensoativos convencionais quando aplicados em nanotecnologia, agentes fungicidas e bactericidas <sup>23,24,25</sup>.



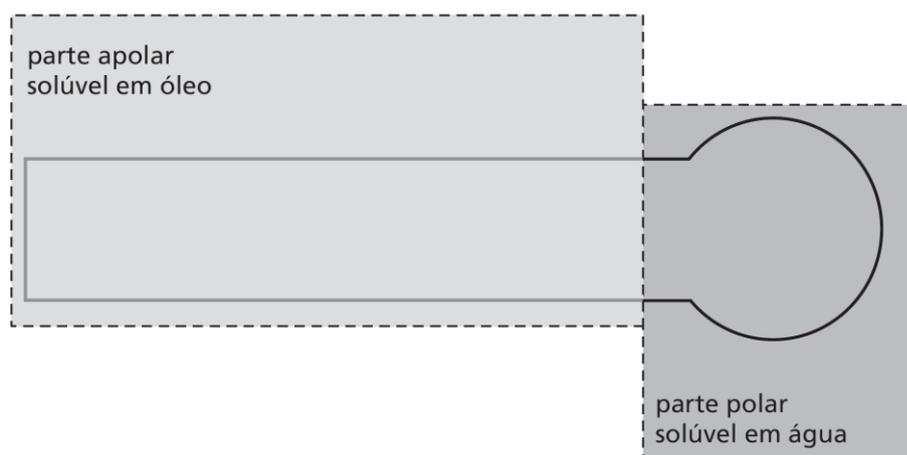
**Figura 6** – a) número de artigos publicados por ano com tema “Ionic liquids surfactants”. b) número de citações em periódicos do mesmo tema. Fonte: Web Of Science, 05/09/17.

Os LIs podem ser facilmente sintetizados, com uma etapa reacional e ausência ou uma pequena quantidade de solvente. Por exemplo a partir de um álcool ou um haleto de alquila com bom grupo abandonador e metil-imidazol<sup>25,26</sup>, conforme apresentado no Esquema 4<sup>26</sup>. O esquema abaixo apresenta a modificação de estruturas, que ocasiona mudança de propriedades de cada molécula e, desta forma, pode modulá-la conforme o interesse da pesquisa.



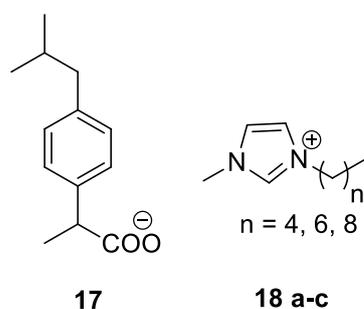
**Esquema 4** – Obtenção de Líquidos Iônicos<sup>26</sup>.

Cita-se como exemplo, a inserção de moléculas de cadeias longas no metil-imidazol, onde essa nova estrutura pode ser utilizada como surfactante ou tensoativo, produzindo uma “cauda” apolar e uma “cabeça” polar, como a estrutura genérica dos tensoativos<sup>27</sup> descrita na Figura 7.



**Figura 7** – Estrutura genérica de Tensoativos<sup>27</sup>.

Estudos mostram que cadeias menores também apresentam propriedades tensoativas, como é o caso da utilização de LIs específicos na transformação de carboidratos em biomassa e para dissolução de celulose<sup>17</sup>, além de potencial para “drug delivery”, exemplo disso é o caso do ibuprofenato de 1-metil-3-butylimidazólio (Figura 8)<sup>28</sup>.



**Figura 8** – Estrutura do Ibuprofenato de 1-metil-3-butylimidazólio<sup>28</sup>.

### 2.3. TENSOATIVOS

Tensoativos ou surfactantes (agentes de atividade superficial) são moléculas capazes de alterar a tensão superficial de um solvente quando o soluto surfactante é dissolvido em pequenas quantidades. Estas moléculas apresentam uma parte apolar e uma polar em sua estrutura, gerando uma característica anfifílica. Os tensoativos possuem a capacidade de se concentrar (adsorver) na interface de um solvente, seja esse a água, ou de formar agregados coloidais em solução em baixas concentrações molares<sup>29,30</sup>. Por exemplo, a tensão superficial da água pura é  $72,8 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  à temperatura ambiente, mas pode ser reduzida para  $22 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  com a adição de um surfactante em uma concentração menor que 0,1%.<sup>29</sup> A parte da molécula que apresenta forte atração com solvente é chamada de liofílica e a que apresenta pouca atração, de liofóbica. Contudo, o crescente interesse por meios menos poluentes e pelo desenvolvimento de reação em meio aquoso, propicia um maior interesse em utilizar os termos hidrofílico e hidrofóbico para referenciar partes da molécula em água.

O primeiro surfactante apresentado foi o sabão, de acordo com a história da humanidade, há indícios de seu surgimento na Babilônia perto de 3000 a.C.,

atual Iraque, e durante os anos foi sendo aprimorado com melhores processos e essências, os mais conhecidos atualmente são os detergentes, que surgiram em 1890 quando o químico alemão A. Krafft observou que pequenas moléculas ligadas a álcoois funcionavam como sabões. Durante a primeira guerra mundial, com a falta de gordura para produzir sabões foram produzidos os primeiros detergentes sintéticos pelos químicos alemães H. Gunther e M. Hetzer. Contudo, grande parte dos detergentes sintéticos foram reconhecidos como agentes poluidores de rios abrindo a área para pesquisas com surfactantes biodegradáveis e não derivados de petróleo<sup>31a, b</sup>.

Os tensoativos possuem diversas classificações, conforme o tipo de uso, porém é usualmente classificado em quatro grandes grupos, que são: grupo hidrofílico da estrutura ou “cabeça”, aniônico, catiônico, não-iônico ou anfótero (zwitteriônico) (Tabela 1). Outra classificação comum para os tensoativos é relativo ao seu uso, detergentes, sabões, emulsificantes, agentes umectantes, dispersante<sup>29,30</sup>.

**Tabela 1 – Classificação de Tensoativos.**

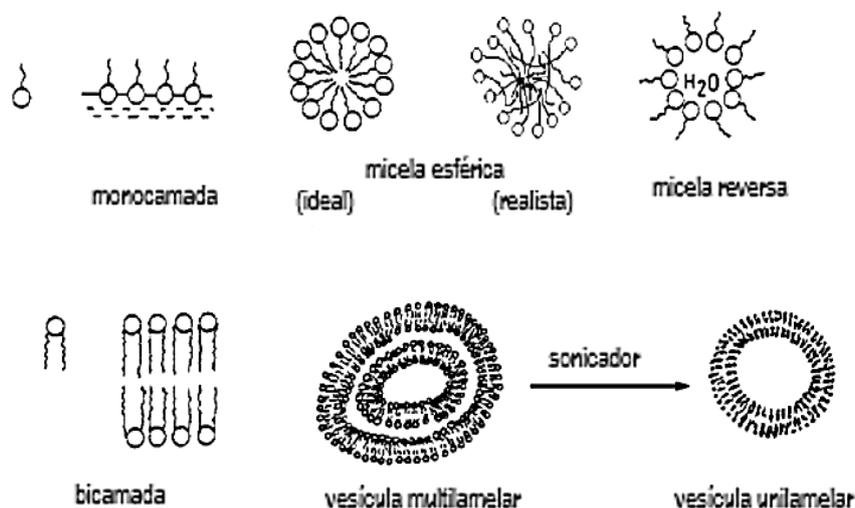
<b>Classificação de acordo com a carga presente no grupo hidrofílico</b>			
<b>Aniônico</b>	<b>Catiônico</b>	<b>Anfótero</b>	<b>Não-iônico</b>
Carga negativa como: carboxilato ( $\text{RCOO}^-$ $\text{M}^+$ ), sulfonato ( $\text{RSO}_3^-$ $\text{M}^+$ ) ou sulfato.	Carga positiva, exemplo o haleto de amônio quaternário ( $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$ ) ou cátion imidazólio	Em cada molécula pode ter, ou tem, uma carga negativa ou positiva na cadeia principal (como oposição ao contra-íon, $\text{M}^+$ ou $\text{X}^-$ ), sulfobetaína $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$	Não apresenta carga, mas sua solubilidade depende de grupos altamente polares como polioxietileno ou açúcares

A diminuição da tensão superficial por tensoativos em meio aquoso ocorre devido a liberação da água de hidratação e pela substituição de moléculas de água por surfactantes na interface, este sistema como resposta tenta diminuir a área de contato entre a parte hidrofóbica e a água. O fenômeno acima ocorre,

pois, os surfactantes em meio aquoso aumentam a energia livre do sistema e diminuem a entropia da água, como resposta o sistema aquoso tende a diminuir a área de contato com a parte hidrofóbica rompendo algumas ligações de hidrogênio, ocasionando distorções na estrutura. Assim, como resultado desta distorção, algumas moléculas de surfactantes são expulsas para a superfície da solução, com seus grupos repelentes de água orientados para o ar, minimizando o contato com as moléculas de água. Todavia, a presença do grupo hidrofílico impede que o surfactante seja expulso completamente da água como uma fase separada, uma vez que isso exigiria a desidratação dos grupos hidrofílicos. Desta forma, a superfície da água fica coberta com uma monocamada das moléculas de surfactante, com seus grupos hidrofóbicos orientados predominantemente para o ar, e o hidrofílico orientado predominantemente para a água, diminuindo assim a energia do sistema. Alternativamente, podem sofrer outros processos que ocasionam a redução de energia do sistema, como a formação de micelas<sup>20,29</sup>.

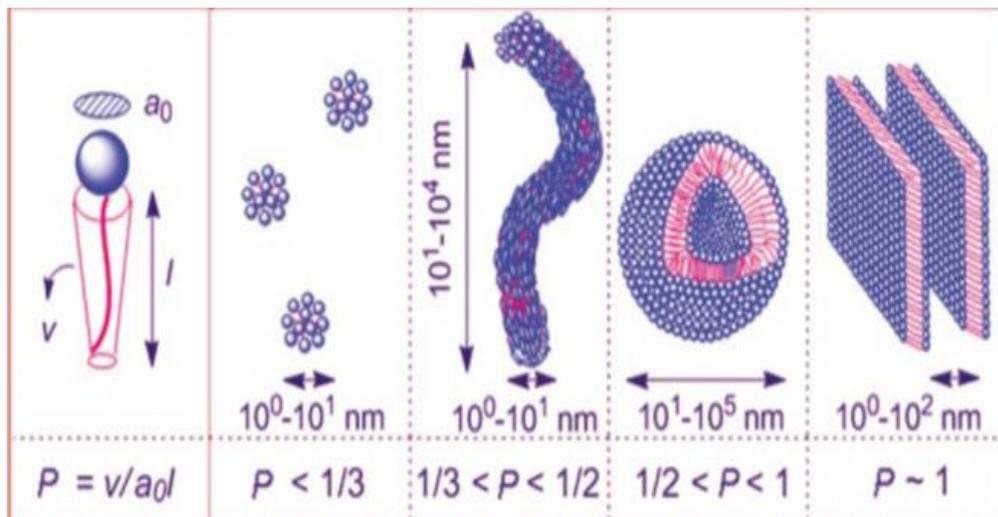
## 2.4. MICELAS

Quando as moléculas do tensoativo ou surfactante estão em água, o contato desfavorável entre a água e a parte apolar do tensoativo leva à sua auto agregação, provocando a formação de agregados simples como as micelas esféricas, isto é, micelas são esferas supramoleculares anfifílicas simples, (Figura 9)<sup>32 e33</sup>.



**Figura 9** – Agregados formados por surfactantes em água<sup>33</sup>.

A quantidade necessária de tensoativo para formar uma micela é conhecida como concentração micelar crítica ou CMC, sendo a concentração mínima necessária para formação desses agregados. Além da CMC, parâmetros relacionados como o comprimento da cadeia hidrofóbica ( $l$ ), o volume da cadeia hidrofóbica ( $V$ ) e área da cabeça hidrofílica ( $a_0$ ) (área de hidratação) determinam o parâmetro de empacotamento crítico CPP – “*Critical packing parameter*” ou só  $P$ , que  $P=V/(la_0)$ , desta forma pode-se concluir que o tamanho da cadeia carbônica que utilizarmos como “cauda” afeta diretamente no formato no agregado e como ele irá se comportar em água, assim como a “cabeça”, parte polar, Figura 10<sup>34,35a,b</sup>. Os valores encontrados na equação anterior determinam o formato que terá o agregado.



**Figura 10** – Relação entre o parâmetro de empacotamento crítico e a morfologia de auto agregação das moléculas do surfactante<sup>35b</sup>.

Um dos métodos presentes na literatura para determinação da CMC é a análise por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência, pois a formação da CMC envolve mudança de propriedades físicas e funcionais de algumas moléculas, como a mudança da sua absorção ou diminuição de fluorescência devido a sua agregação formando esferas, vesículas ou estruturas lamelares<sup>36</sup>.

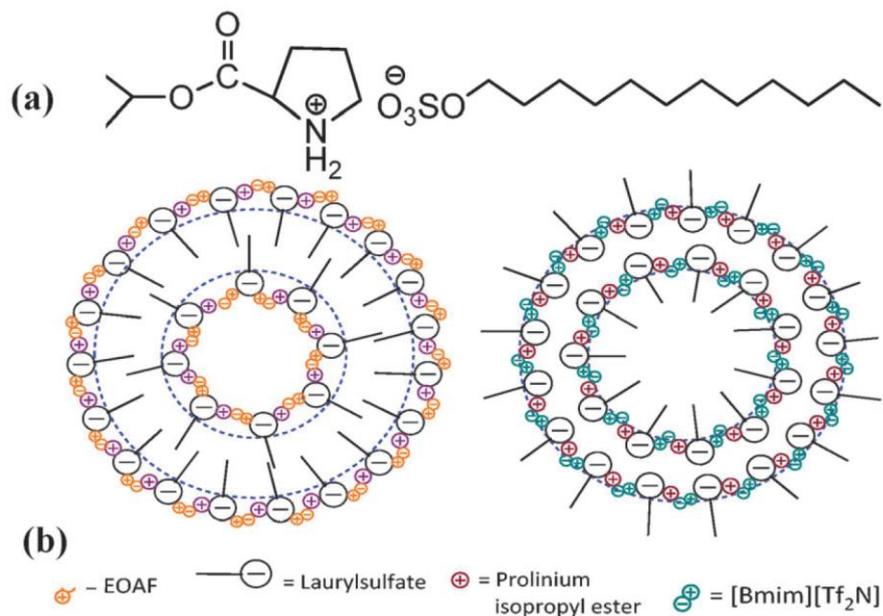
Além da forma e do tamanho do surfactante, fatores como carga, concentração, temperatura, força iônica e a concentração de empacotamento crítico, também influenciam na morfologia da estrutura<sup>34</sup>.

As micelas podem acelerar ou inibir uma reação química e são mais estudadas no sentido de acelerar e substituir a catálise com metais e com solventes tóxicos. Devido ao número crescente de pesquisas um novo campo de estudo se estabeleceu, a catálise micelar. Sabe-se que reações catalíticas enantiosseletivas podem ser conduzidas com sucesso em meios micelares. De acordo com Rico-Lattes *et al.*, Selke, Haage *et al.* conseguiram efeito enantiosseletivo considerável para (Z)-2-acetamidocinamato de metila (AME), a partir da utilização de tosilato de hexadeciltrimetilamônio<sup>37,38</sup>.

Nos últimos anos, pesquisas relacionando líquidos iônicos e micelas têm aumentado de forma considerável, pois muitos LIs são anfifílicos e possuem fragmentos hidrofílicos e lipofílicos. Tal fato determina sua atividade superficial e capacidade de se auto associar, e combina fatores desejados das micelas e dos LIs. Como consequência disso, abriu-se a possibilidade para uma nova classe de LIs os “SAILs” ou LIAS – Líquidos Iônicos de Atividade Superficial. Estas propriedades foram observadas em sais de diaquilimidazólio, dialquilpiridínio e alquilamônio<sup>39,40</sup>. Bica *et al.*, utilizando sais de 1-aquil-3-metil-imidazólio com diferentes ânions como o Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> ou PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, mostrou que a auto associação de líquidos iônicos em solução aquosa apresenta poder surfactante eficiente quando aplicado em catálise micelar de reações Diels-Alder, além de desempenho favorável para hidrogenação assimétrica em água e também para a extração de produtos naturais<sup>40,41</sup>. Outros estudos demonstram que LIs quirais e de longa cadeia, como o [C<sub>16</sub>mim][Br<sup>-</sup>], são uma nova possibilidade para o uso em cromatografia capilar eletrolítica micelar, competindo com surfactantes clássicos<sup>41</sup>.

Assim como micelas, dependendo da concentração do LI em solução, também podem ser formadas vesículas lamelares, que são formas de mimetizar membranas fosfolipídicas biológicas. A primeira aparição de LIs como vesículas foi relatada por Nakashima e Kimizuka<sup>42,43</sup>, que construíram uma estrutura com bicamada do surfactante diaquilmetilamônio em éter contendo um LI. Em seguida, Kumar *et al.*<sup>44</sup> sintetizaram vesículas e vesículas reversas unilamelares

de um aminoácido baseado em um LI, Laurilsulfato de L-prolinaisopropilester (ProC<sub>3</sub>LS), sintetizado em Formato de etanolamônio (EOAF) hidrofílico e em 1-butiril-3-metilimidazólio bis-(trifluorometilsulfonamida) ([BMIM][Tf<sub>2</sub>N]) (Figura 11)<sup>44</sup>.



**Figura 11** – a) Estrutura molecular do ProC<sub>3</sub>LS; b) Ilustração dos arranjos iônicos em vesículas<sup>44</sup>.

## 2.5. LIPOSSOMAS E BSA

### 2.5.1. Lipossomas

As estruturas anfífilas, dependendo de sua concentração no solvente e características estruturais, podem formar micelas ou vesículas. As vesículas mais conhecidas na natureza são os lipossomas, vesículas esféricas formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas com um interior aquoso permitindo a interação com moléculas hidrofílicas ou hidrofóbicas por encapsulação no interior aquoso ou aprisionamento dentro da bicamada lipídica<sup>45</sup>.

O estudo de lipossomas data da década de 60, quando a pesquisa de Alec Bangham, conhecido como “pai dos lipossomas”, sobre a formação de bicamadas lipídicas por fosfolipídios em água e seus aspectos biofísicos, dos lipossomas chamaram atenção de muitos pesquisadores. E o fato da estrutura

do lipossoma ser semelhante à de uma célula facilita o estudo de interação de compostos com membranas biológicas. Estes se tornaram modelos simples de estudo de membranas para desenvolvimento de transportadores de fármacos, biomoléculas ou agentes de diagnóstico. Além disso, os lipossomas por serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos os tornou altamente versáteis para pesquisa, para a terapêutica e para aplicações analíticas<sup>46</sup>.

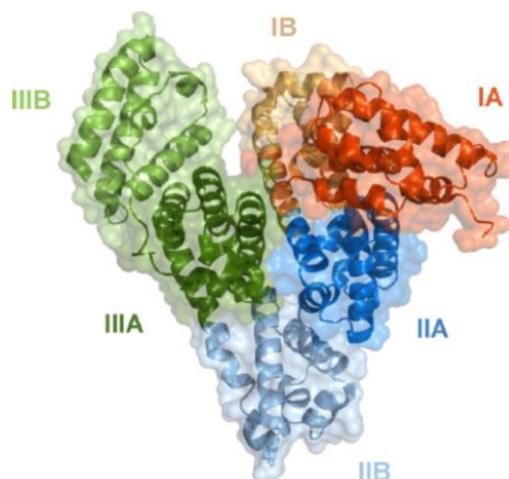
Uma forma de avaliar a interação de compostos com a estrutura do lipossoma é por meio de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência, a partir da utilização de fluoróforos com características de emissão e de absorção conhecidos. Da mesma forma, com estas análises pode-se determinar se as moléculas têm ou não interação com células biológicas e, conseqüentemente, calcular o coeficiente de partição por meio dos dados de intensidade de fluorescência.

### **2.5.2. Albumina Sérica Bovina (BSA) como proteína-modelo**

No processo de fabricação de novos compostos que possam interagir com biomoléculas, é necessário que os primeiros testes sejam feitos com proteínas de fácil obtenção, como é o caso das albuminas. Observa-se uma crescente utilização em pesquisas de albumina sérica bovina ou BSA, de peso molecular de 66,462 g/mol, uma proteína bovina muito abundante presente no plasma sanguíneo e é muito similar a albumina sérica humana (HSA), que apresenta 76 % de sequências idênticas de aminoácidos<sup>47,48</sup>. Como a proteína mais abundante no sistema circulatório, concentrações sanguíneas de 5 g/100 mL, a albumina contribui com 80% para a pressão arterial osmótica coloidal. Além disso, já foi determinado que a albumina é a principal responsável pela manutenção do pH sanguíneo<sup>49, 50</sup>.

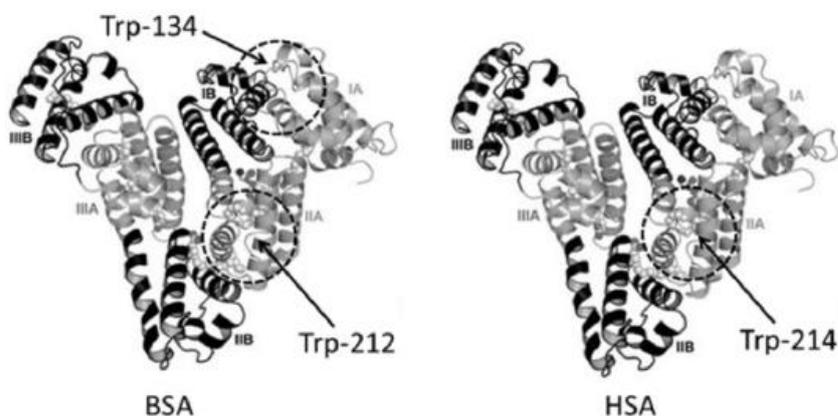
Por ser similar à albumina humana e possuir baixo custo, a BSA é amplamente utilizada em estudos de interação biológica e possui alta capacidade de associação à ligantes, com significativa importância no transporte de drogas por meio da corrente sanguínea a partir de interações não covalentes<sup>50</sup>.

A BSA possui uma banda de absorção na região do ultravioleta com máximo em 279 nm e emissão de fluorescência com máximo em 340 nm, devido à presença de resíduos de triptofano. É caracterizada ainda pela presença de três diferentes domínios, cada um dividido em outros dois subdomínios (A e B, Figura 12). Estudos têm mostrado que os sítios de associação se encontram nos domínios hidrofóbicos da BSA, especificamente nos domínios IIA e IIIA<sup>51</sup>.



**Figura 12** – Domínios e subdomínios da BSA<sup>51</sup>.

A albumina do soro humano é constituída por 585 aminoácidos, sendo 17 grupos de tirosina e apenas um fragmento de triptofano (Trp-214), que está localizado na posição 214 e no subdomínio IIA do arcabouço proteico, enquanto a bovina é composta por 582 aminoácidos, sendo 20 grupos de tirosina e dois fragmentos de triptofano denominados Trp-134 e Trp-212, localizados nos subdomínios IB e IIA, Figura 13<sup>47,48,52</sup>.



**Figura 13** – Fragmentos de triptofano em BSA (esquerda) e HSA (direita)<sup>52</sup>.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

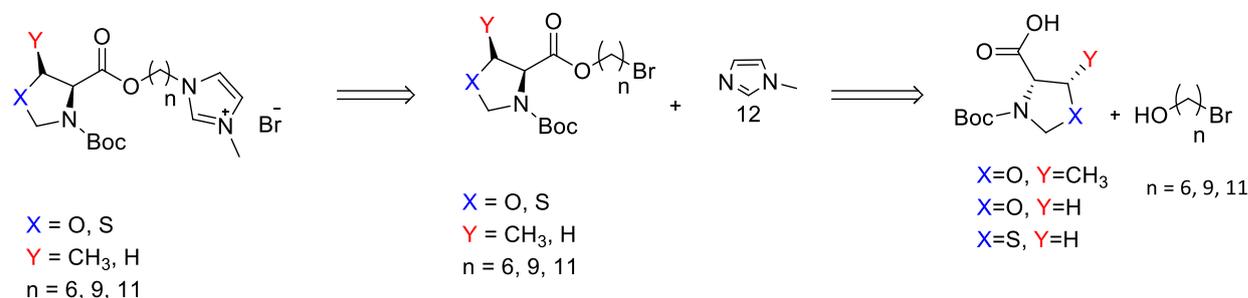
Este trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar três líquidos iônicos quirais anfifílicos inéditos, utilizando reação de ciclocondensação de aminoácidos de baixo custo, após esterificação com bromoálcoois para obtenção de cadeia alquílica e por fim inserção da “cabeça” da estrutura ou do metilimidazol por meio de alquilação, gerando cátion imidazólio.

De maneira específica, objetiva-se: i) verificar a interação e a solubilidade destes novos LIIs em solventes diferentes; ii) verificar o comportamento fotofísico; iii) investigar seu comportamento com albumina sérica bovina e em lipossomas.

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.1. SÍNTESE DAS OXA(TIA)ZOLIDINAS

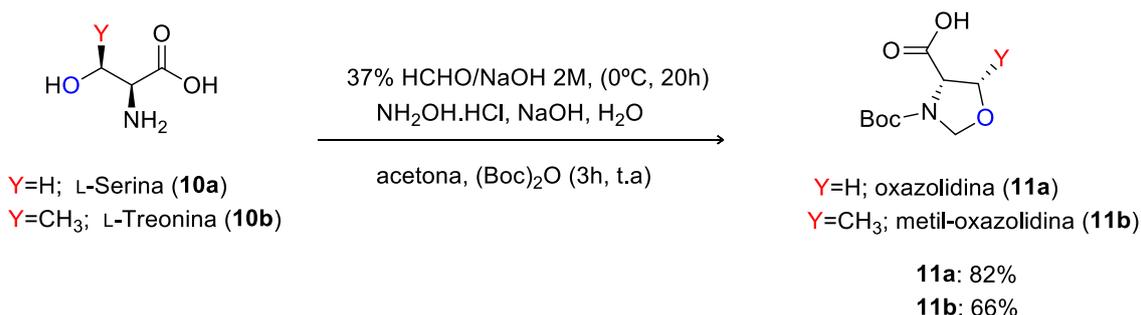
A metodologia utilizada para síntese das Oxa(tia)zolidinas, já conhecida na literatura e utilizada nesta dissertação, consiste na ciclização de L-aminoácidos **10a-c** com formaldeído e proteção dos grupos amino dos ácidos com pirocarbonato de *tert*-butila. Por final, as esterificações do anéis **11a-c** utilizando bromo-álcoois **19a-c**, seguido da alquilação do metilimidazol (**12**) utilizando as moléculas **20-26** (Esquema 5).



Esquema 5 – Análise retróssintética do LIA.

#### 4.1.1. Síntese dos Ácidos (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (11a) e (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (11b)

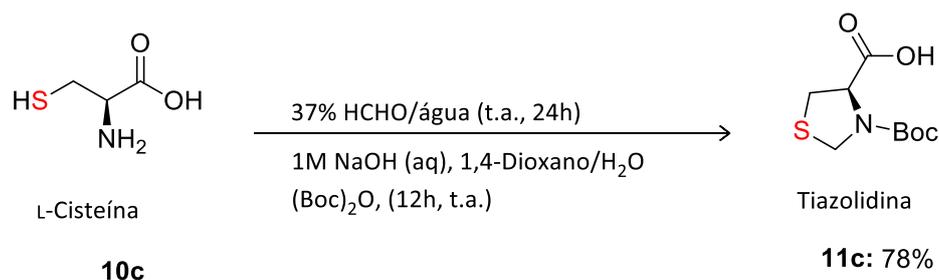
A síntese dos ácidos (11a) e (11b) seguiram a metodologia descrita por Singh e Vishnumaya. A ciclização da L-Serina e L-Treonina utiliza de formaldeído 37% e solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol.L<sup>-1</sup>. Esta mistura ficou em agitação durante 12h à 0°C, formando o anel Oxazolidínico. Transcorrido o tempo, no mesmo meio reacional adicionou-se hidroxilamina, mais um equivalente de NaOH, acetona e por último Boc<sub>2</sub>O, para a proteção do grupo amino<sup>12</sup>. A proteção do grupo amino é necessária para evitar a abertura do anel e reações indesejadas com o organocatalisador. O resultado destas reações foram um sólido branco com 82% de rendimento e um sólido amarelado com 66% respectivamente (Esquema 6).



Esquema 6 – Síntese das oxazolidinas.

#### 4.1.2. Síntese do Ácido (R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiiazolidina-4-carboxílico (11c)

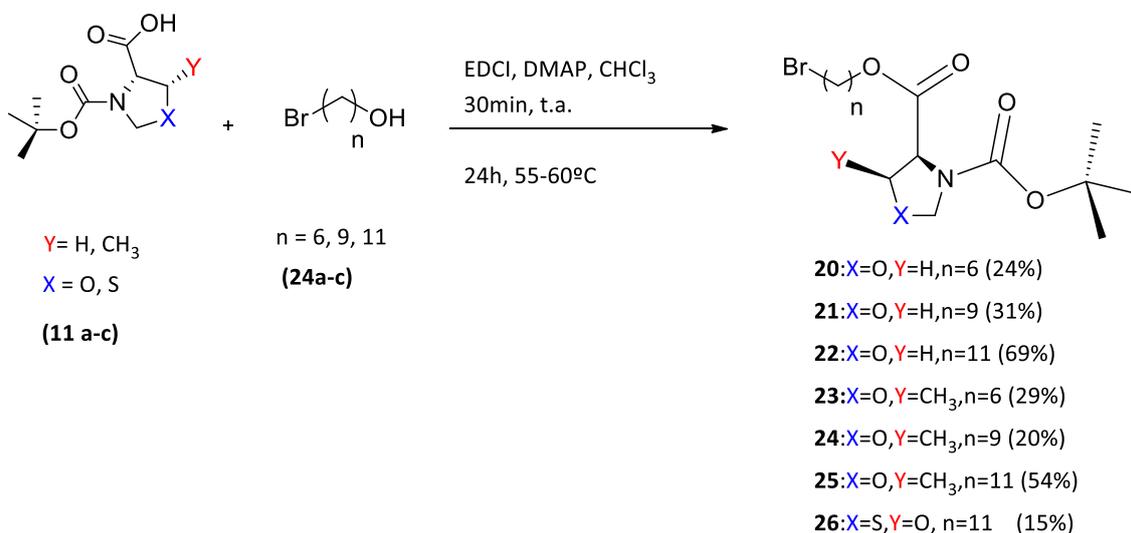
A síntese do (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiiazolidina-4-carboxílico (11c) utilizou o aminoácido L-cisteína em forma de cloridrato que reagido com formaldeído em água forma o heterociclo tiiazolidínico<sup>53,54</sup>. Contudo, para evitar que o grupo nitrogênio interferisse nas próximas etapas da síntese do LIA, esse foi protegido com di-*tert*-butildicarbonato em solução aquosa de hidróxido de sódio e 1,4-dioxano (Esquema 7)<sup>54</sup>, levando a formação do produto com 78% de rendimento.



**Esquema 7 – Síntese da Tiazolidina.**

## 4.2. ESTERIFICAÇÃO DAS OXA(TIA)ZOLIDINAS

Após a síntese das Oxa(tia)zolidinas, para seguir com a criação dos LIA, foi necessário a esterificação do ácido carboxílico presente nas oxa(tia)zolidinas, para inserção da cadeia alquílica com a finalidade de criar a “cauda” do LI e por fim a inserção da “cabeça” da molécula, o metil-imidazol, por meio de alquilação. A esterificação das Oxa(tia)zolidinas seguiu o modelo de Steglich, utilizando o agente de acoplamento 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) e dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador, conforme Esquema 8.

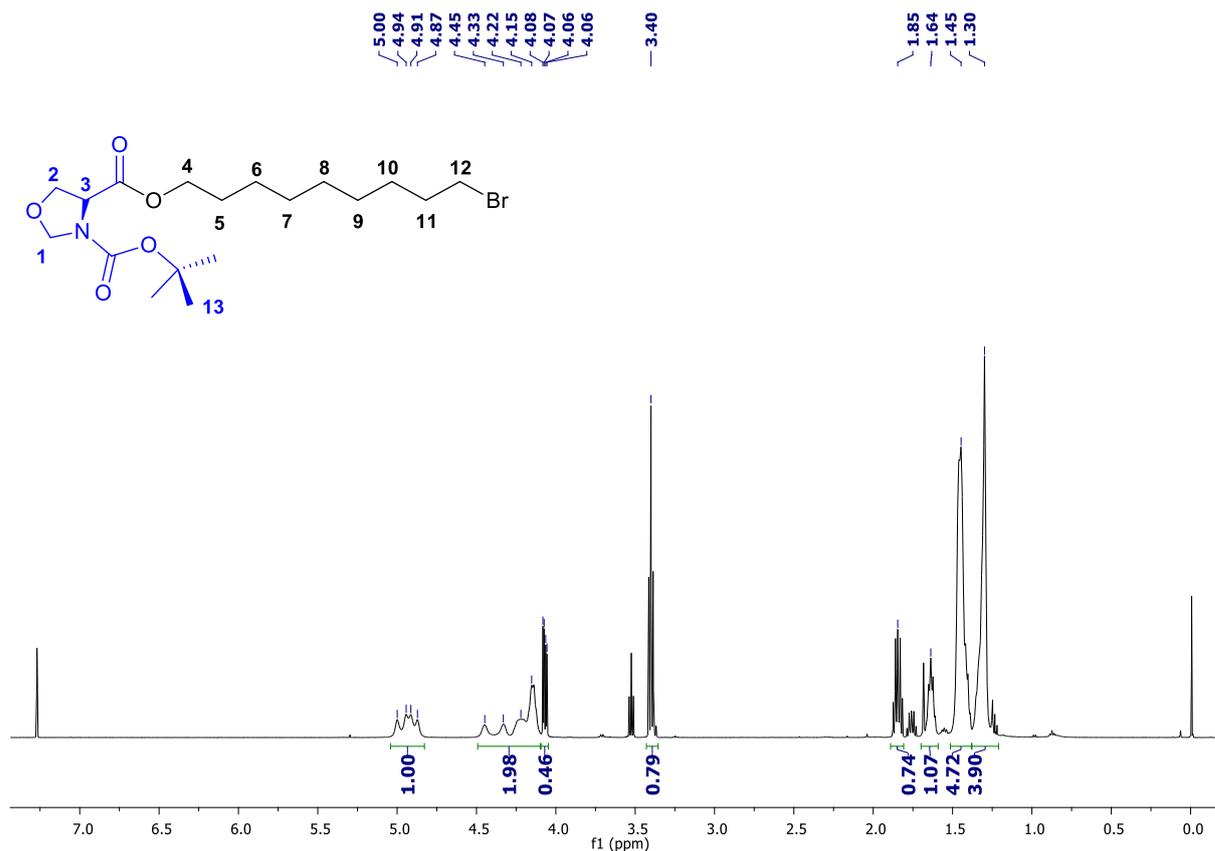


**Esquema 8 – Esterificação das Oxa(tia)zolidinas.**

Para favorecer a reação, algumas variações das metodologias<sup>55,56,57,58,59</sup> estudadas foram necessárias. Os melhores resultados foram obtidos quando empregamos clorofórmio como solvente, EDCI como reagente de acoplamento, quantidade catalítica de DMAP e um pequeno excesso do bromo-álcool (**19 a-c**). Os produtos esterificados **20 - 26** obtidos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, IV e HRMS.

A título de exemplo, será realizada a atribuição dos sinais do produto 21 como representante das esterificações realizadas. A caracterização espectroscópica dos produtos obtidos está de acordo com as estruturas esperadas.

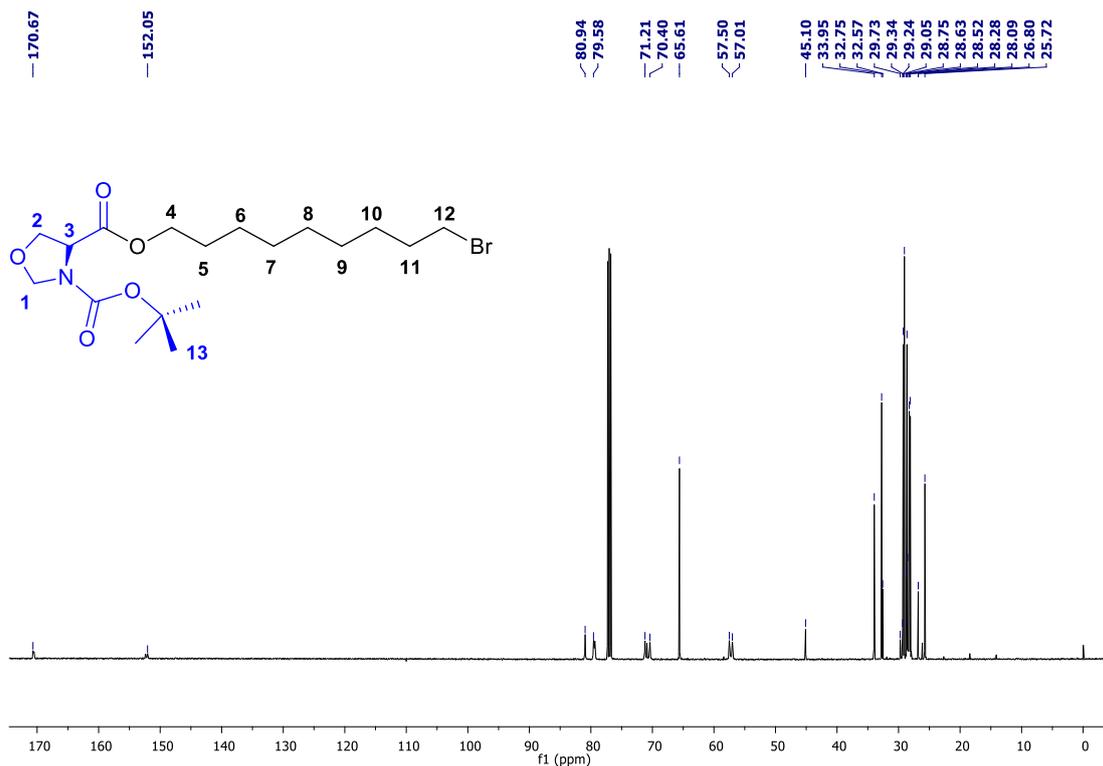
O espectro de RMN de <sup>1</sup>H, Figura 14, evidencia a esterificação com a presença do tripleto em 3,40 ppm ( $J = 6,8$  Hz) do CH<sub>2</sub> (12) vizinho ao bromo e do multiplete entre 4,22 a 4,15 ppm referente ao CH<sub>2</sub> (4) vizinho ao éster. No espectro de RMN <sup>1</sup>H do reagente 9-bromononanol, o CH<sub>2</sub> vizinho à hidroxila aparece como um tripleto centrado em 3,58 ppm próximo ao CH<sub>2</sub> vizinho ao bromo, o deslocamento do CH<sub>2</sub> (4) para campo mais desblindado ocorre devido à presença do éster como vizinho e a forma de multiplete, sinais desdobrados, devido a influência do grupo protetor Boc. Em 4,08 a 4,06 um duplo duplete referente aos hidrogênios 2 com ( $J = 8,9$  e  $3,9$  Hz). Em 1,65 ppm um multiplete correspondente ao CH<sub>2</sub> 5 e em 1,85 ppm multiplete referente ao CH<sub>2</sub> 11, em 1,45 ppm um simpleto das metilas 13 do Boc<sub>2</sub>O e 1,38 ppm multiplete correspondente aos CH<sub>2</sub> 6 a 10. Devido a presença do grupo Boc, os seus confôrmeros dificultam a visualização desses picos separadamente, no caso aparecendo multiplete em diversas regiões onde haveriam dubleto(d) ou duplo duplete (dd).



**Figura 14** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do **produto 21**.

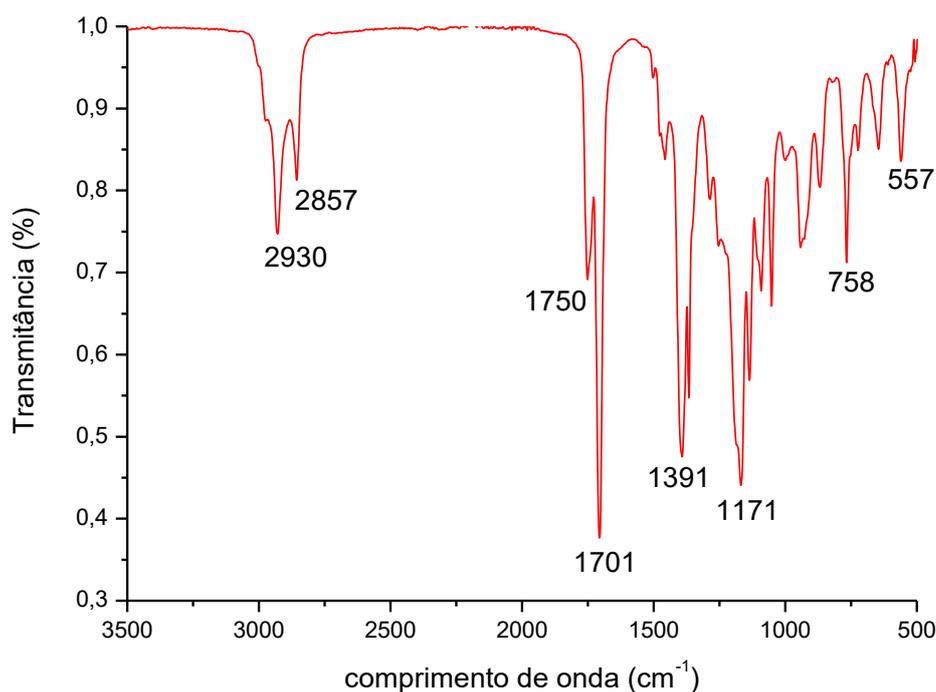
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) é possível observar um sinal em 170,6 ppm referente a carbonila do éster. Observa-se os sinais em 152,0 ppm referente a carbonila do Boc, 80,9 ppm atribuído ao carbono entre o N e o O da Oxazolidina, em 79,5 ppm carbono quaternário do Boc, 71,2 ppm o carbono 3 e 70,4 ppm carbono 2. Entre 35 e 25 ppm encontram-se os sinais referentes a cadeia alquílica.

Devido às impurezas presentes, mesmo após cromatografia em coluna, aparecem sinais a mais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , além de alguns sinais desdobrados devido à presença do grupo protetor Boc.



**Figura 15** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100MHz) do **produto 21**.

O espectro de infravermelho, Figura 16, é possível verificar em 2930 cm<sup>-1</sup> e 2857 cm<sup>-1</sup> estiramento assimétrico e simétrico de CH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>, 1750 cm<sup>-1</sup> e 1701 cm<sup>-1</sup> estiramento da carbonila do Boc e do éster, 1391 cm<sup>-1</sup> deformação angular simétrica e assimétrica de CH<sub>2</sub>, 1171 cm<sup>-1</sup> estiramento C-O, 758 cm<sup>-1</sup> deformação angular de cadeia CH<sub>2</sub>, na região em 557 cm<sup>-1</sup> vibração relativa a ligação C-Br.

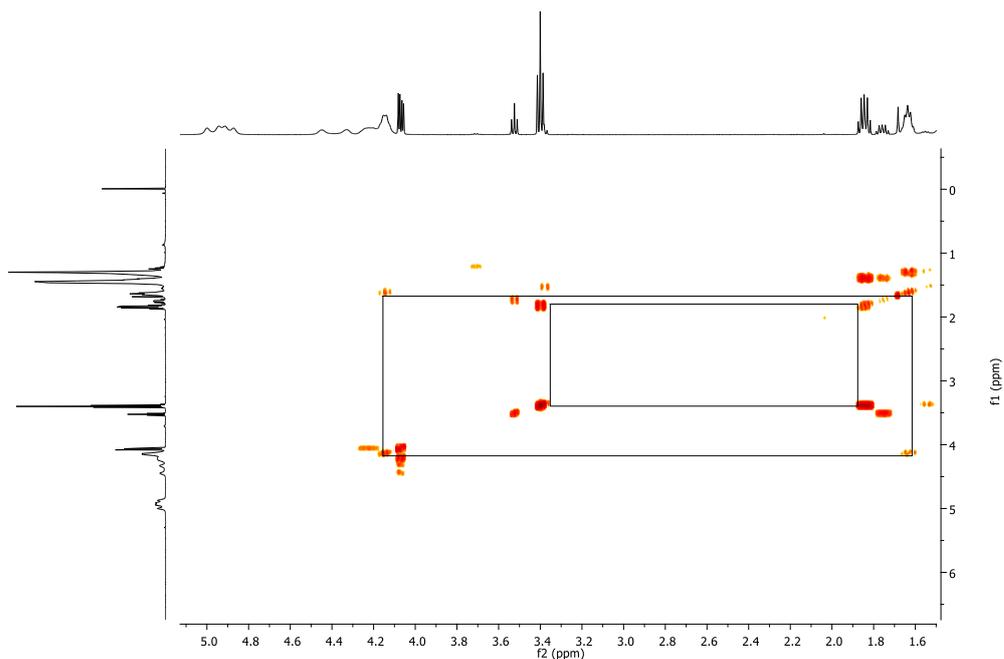


**Figura 16 – Espectro de Infravermelho do produto 21.**

Para todos os compostos foram ainda realizadas as análises de RMN bidimensionais COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C e HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C, a fim de confirmar as atribuições realizadas.

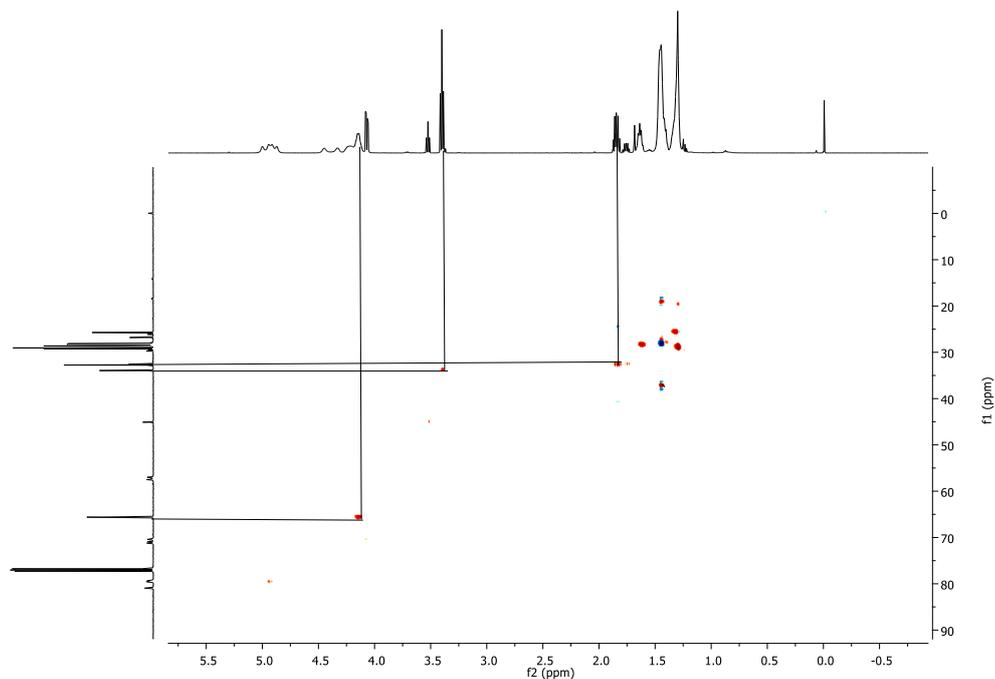
No espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (Figura 17), pode-se confirmar as atribuições realizadas para o espectro de RMN de <sup>1</sup>H. O experimento mencionado permite determinar a conectividade dos átomos, fornecendo informações sobre interações entre hidrogênios ligados ao mesmo carbono ou a carbonos vizinhos. O espectro resultante apresenta sinais em forma de diagonal, que representam o espectro em uma dimensão, e sinais fora da diagonal, sob forma de pares simétricos, que representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

Na região entre 4,2 e 1,5 ppm, fica evidente o acoplamento entre os hidrogênios atribuídos ao CH<sub>2</sub> ligados ao Oxigênio do éster e CH<sub>2</sub> vizinho a ele, em 3,4 e 1,86 ppm acoplamento entre CH<sub>2</sub> ligado ao Bromo e CH<sub>2</sub> vizinho a ele. É possível observar também os acoplamentos entre os hidrogênios da cadeia alquílica na região mais blindada do espectro, 1,35 a 1,26 ppm. Nota-se uma correlação entre os sinais atribuídos do centro da cadeia alquílica.



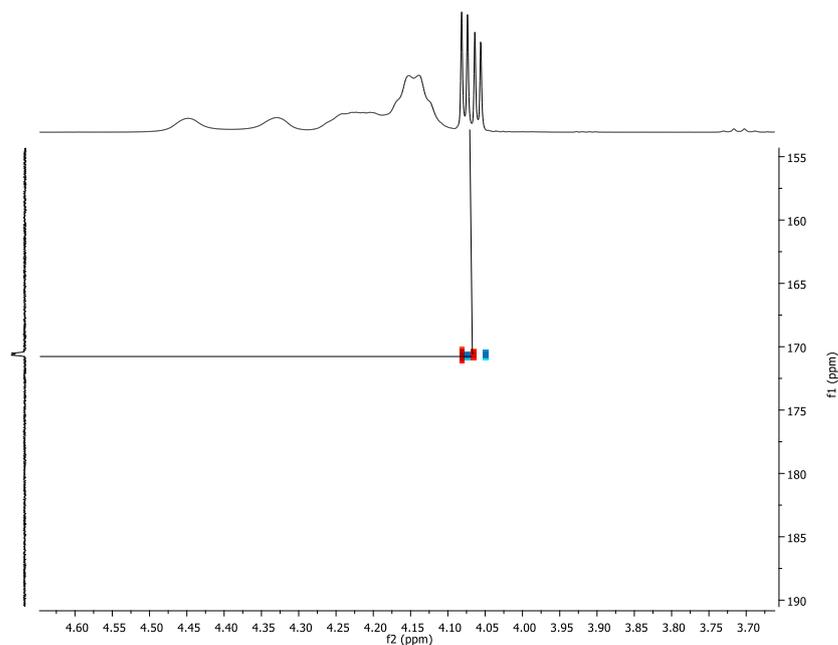
**Figura 17** – Ampliação entre 1,6 e 5 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (correlation spectroscopy) em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do **composto 21**.

Na Figura 18 pode-se observar o espectro bidimensional heteronuclear HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto 21, que correlaciona carbono e hidrogênios ligados diretamente entre si. A análise desse espectro leva à confirmação das atribuições realizadas anteriormente nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Pode-se perceber que o sinal em 4,15 ppm do H do  $\text{CH}_2\text{-O}$  apresenta relação ortogonal com o sinal do carbono localizado em 65,6 ppm relacionado ao  $\text{CH}_2$  ligado ao O, evidenciando a inserção da cadeia alquílica na oxazolidina por meio de esterificação.



**Figura 18** – Ampliação entre 0 e 5,5 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do **produto 21**.

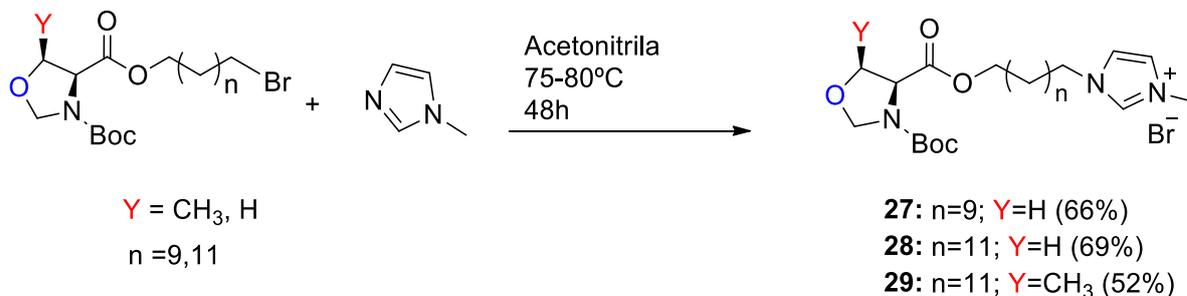
Por último, pode-se observar o espectro bidimensional heteronuclear HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **5** (Figura 19), que correlaciona carbonos e hidrogênios separados por duas ou mais ligações. São apresentados nessa análise o relacionamento entre hidrogênio da Oxazolidina em 4,08 ppm e o carbono carbonílico da esterificação em 170,6 ppm.



**Figura 19** – Ampliação entre 3,7 e 4,8 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy) em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do **composto 21**.

### 4.3. INSERÇÃO DO METIL-IMIDAZOL E FORMAÇÃO DO LÍQUIDO IÔNICO ANFIFÍLICO

Após a esterificação das oxa(tia)zolidinas, foi inserido o metil-Imidazol por meio de reação de alquilação, onde o bromo é substituído pelo metil-imidazol liberando o ânion brometo na estrutura, Esquema 9. Devido ao baixo rendimento e difícil purificação, nesse trabalho serão apresentados apenas três líquidos iônicos anfifílicos (LIAs), com cadeias de 9 e 11 carbonos, onde com 11 carbonos há Oxazolidina e metil-oxazolidina.



**Esquema 9** - Síntese dos LIAs.

Os novos líquidos iônicos anfífilos sintetizados **27-29** foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , IV e HRMS.

A título de exemplo, será realizada a atribuição dos sinais para este composto, produto **28**, como representante das alquilações. Em 10,46 ppm um simpleto referente ao H do carbono 17 entre os nitrogênios do metil-imidazol, em 7,43 ppm simpleto referente ao H do carbono 16 e em 7,32 ppm simpleto do H do carbono 15. Pode-se observar também em 4,91 ppm multipletto referente ao H do carbono 1. Em 4,43 ppm H 3 (m, 1H), 4,32-4,29 ppm H 14 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H) e na região entre 4,23 a 4,12 encontram-se os hidrogênios 4 e a metila do cátion imidazólio (sl,3H). Pode-se observar ainda de 4,07 a 4,05 ppm referentes aos H 2(dd,  $J = 8,9$  e  $3,9$  Hz, 2H), 1,97 ppm sinal referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao metil-imidazol, em 1,90ppm multipletto referente ao H do carbono 5, 1,62 ppm multipletto referente ao carbono 13, singletto em 1,44 ppm das metilas do  $\text{Boc}_2\text{O}$  e multipletto na região entre 1,32-1,24 ppm dos hidrogênios da cadeia alquílica.

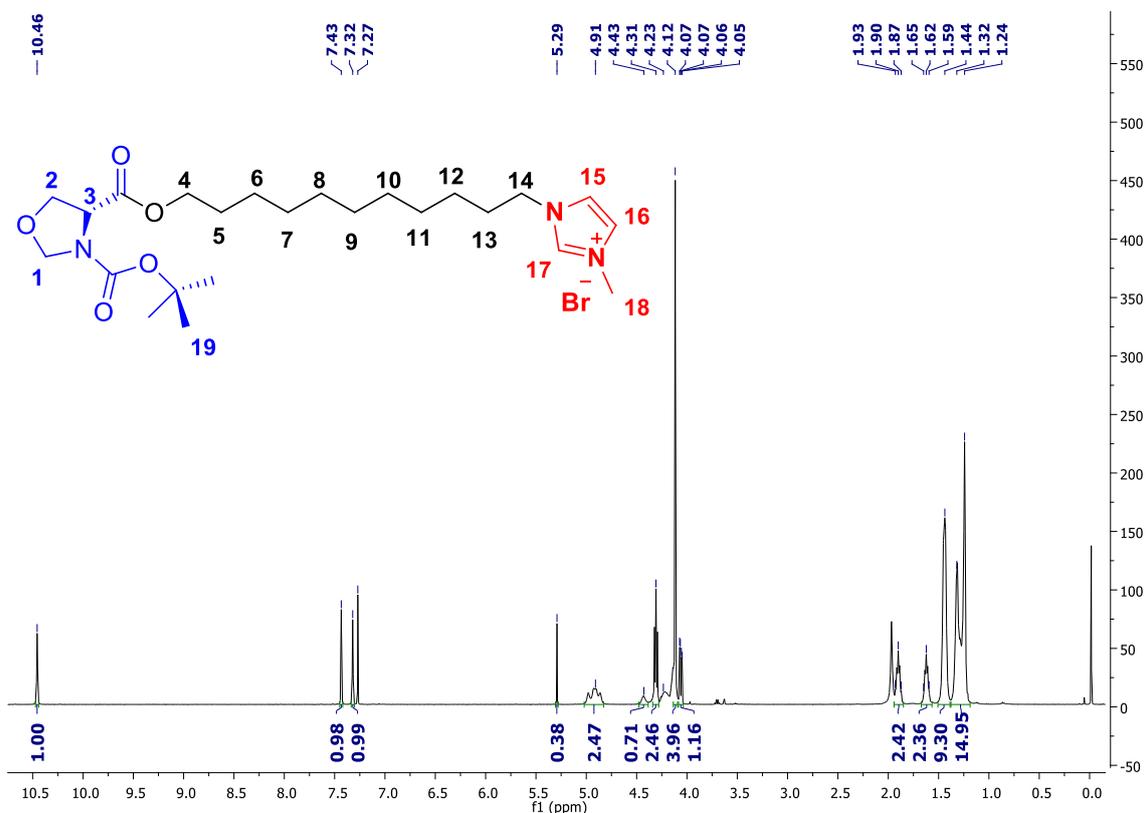
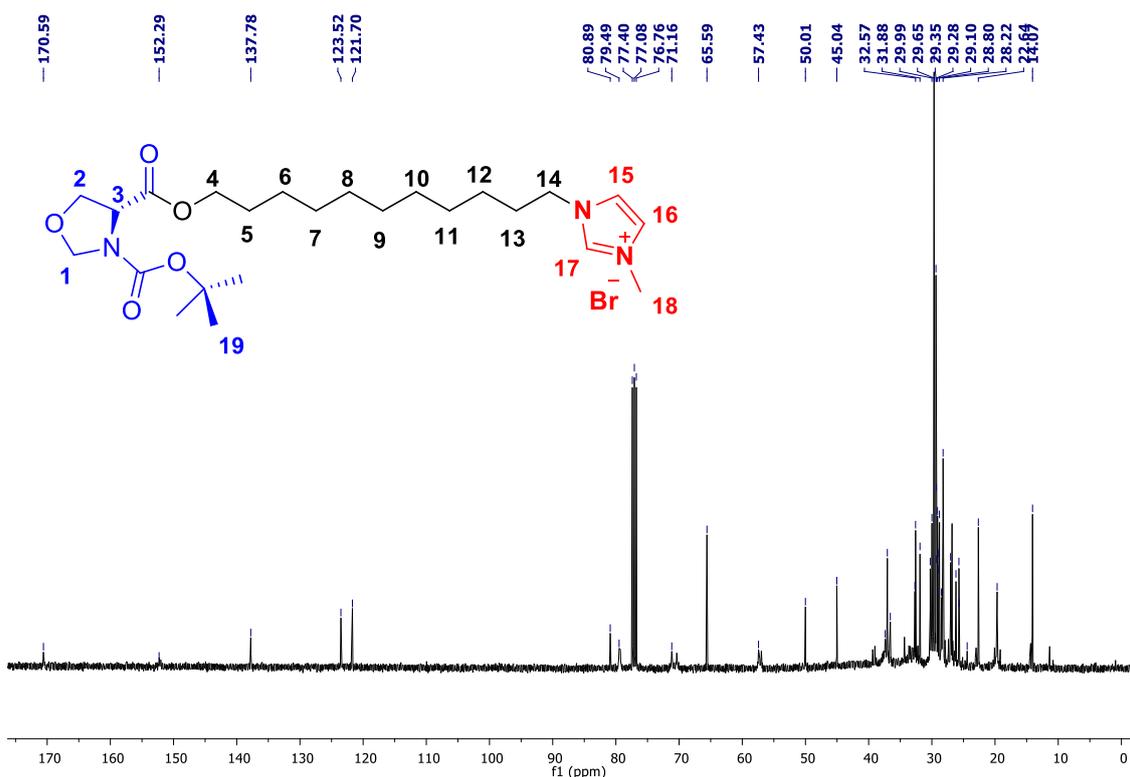


Figura 20 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do produto **28**.

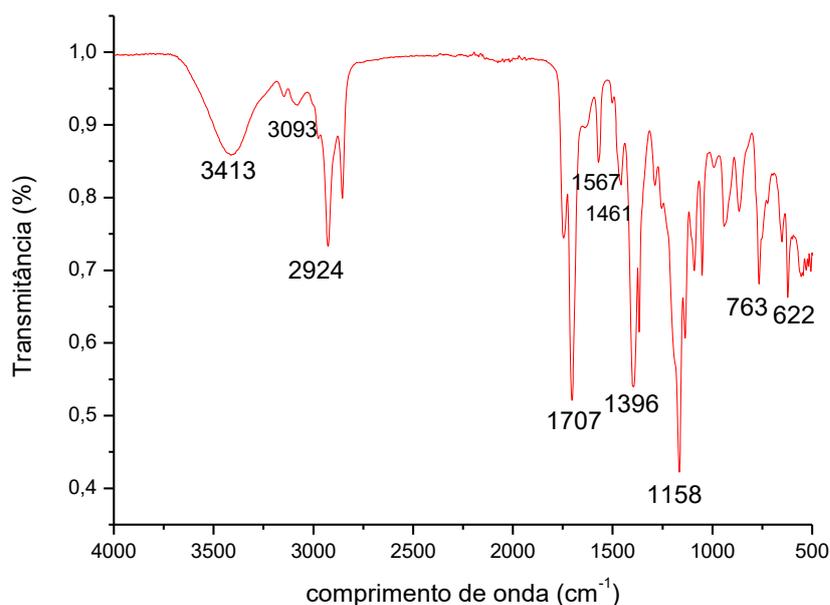
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21) é possível observar um sinal em 170,5 ppm referente a carbonila do éster e em 152,2 ppm carbonila do  $\text{Boc}_2\text{O}$ . Observa-se também sinais em 137,7 ppm carbono 17 entre os nitrogênios imidazólico, em 123,5 ppm carbono 16 e 121,7 ppm carbono 15. Referente ao anel oxazolidínico protegido temos o carbono 3 em 80,8 ppm, carbono quaternário do Boc em 79,4 ppm, carbono 3 em 71,1 ppm e o carbono 2 em 65,5 ppm. Os demais referem-se aos carbonos da cadeia alquílica.



**Figura 21** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100MHz) do produto 28.

Pode-se observar a presença de impurezas no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  devido à dificuldade de purificação dessa molécula, uma vez que não é possível realizar cromatografia em coluna, somente lavagens com hexano.

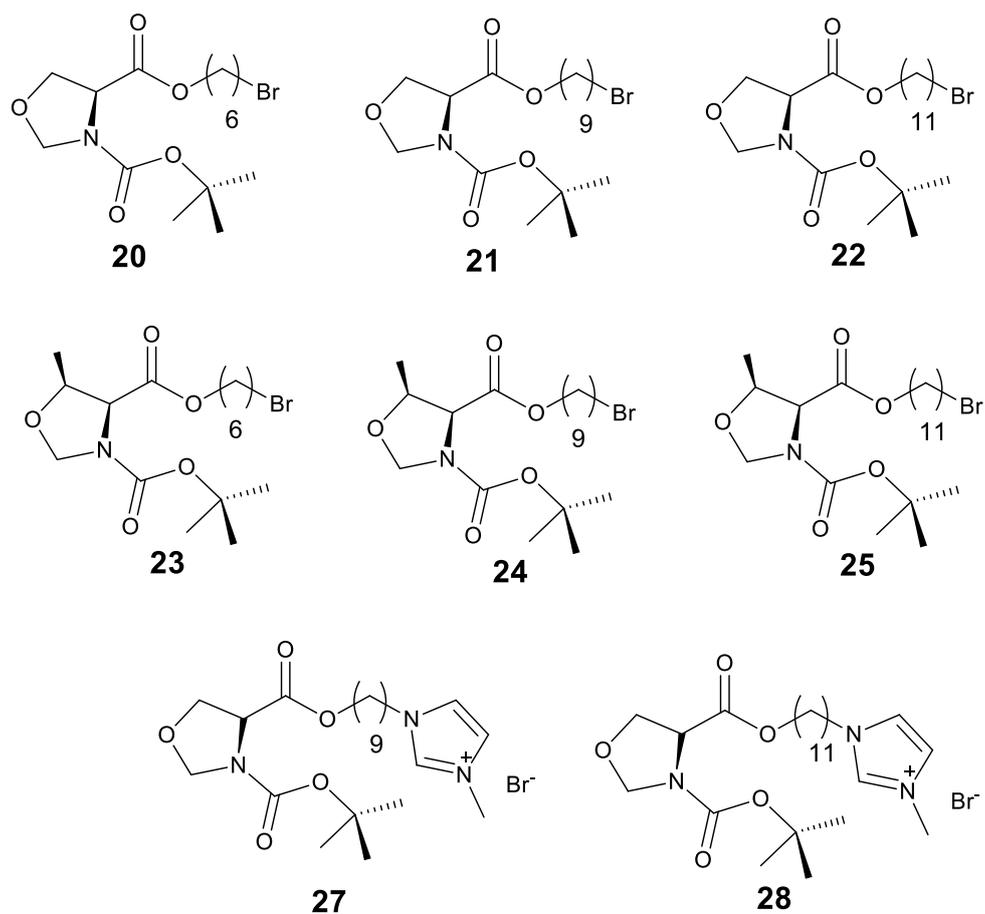
O espectro de infravermelho, Figura 22, evidencia grande similaridade com o já apresentado para o composto 20, mesmo apresentando uma cadeia alquílica maior. As mudanças que apresentadas são: na região  $3413\text{ cm}^{-1}$  da  $\text{C}=\text{N}$  do metil-imidazol,  $3093\text{ cm}^{-1}$  estiramento da ligação  $=\text{C}-\text{H}$  do imidazol,  $1567\text{ cm}^{-1}$  e  $1461\text{ cm}^{-1}$  deformação axial do  $\text{C}=\text{C}$  e na região onde existia a ligação  $\text{C}-\text{Br}$ , entre  $700-500\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 22** – Espectro de Infravermelho composto 28.

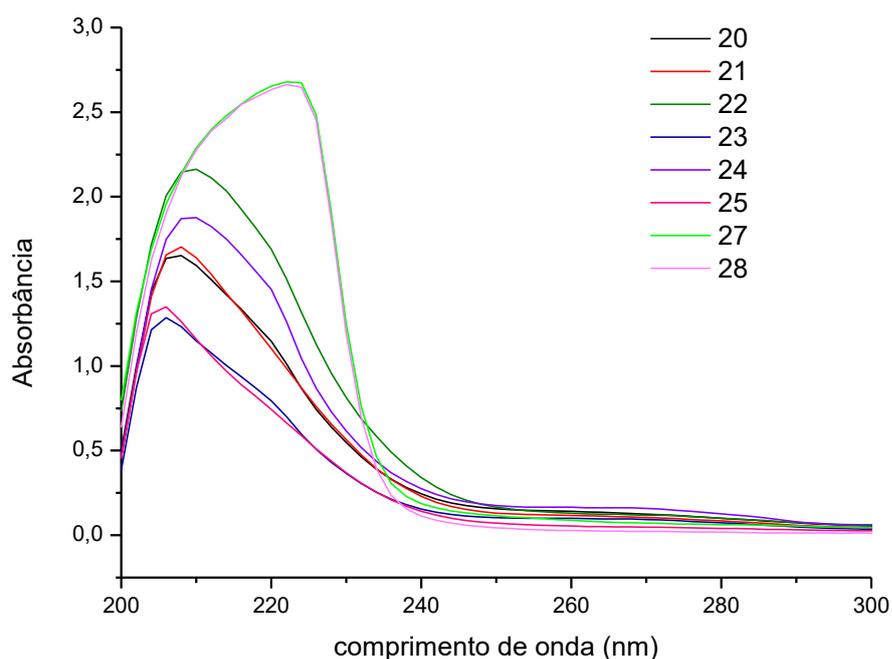
#### **4.4. ENSAIOS COM LIPOSSOMAS E ALBUMINA SÉRICA BOVINA (BSA)**

Muitos dos processos de disposição de fármacos dependem da capacidade ou incapacidade de atravessar membranas e, portanto, existe uma alta correlação com medidas de lipofilicidade. Além disso, muitas das proteínas envolvidas na disposição de fármacos têm locais de ligação hidrofóbicos adicionando ainda a importância das medidas de lipofilicidade<sup>60</sup>. Com o interesse por moléculas orgânicas com aplicabilidade em química ambiental e medicinal, verificamos se há interação das moléculas sintetizadas com biomoléculas. Dois testes de interação foram realizados, um dos ensaios com lipossomas e o outro com BSA. Para os testes com lipossomas foram selecionadas as moléculas **21**, **22**, **27** e **28** e para o ensaio com BSA as moléculas **22** e **28** (Figura 23), foram selecionadas estas moléculas por apresentarem melhores rendimentos e resultados frente aos testes realizados anteriormente.

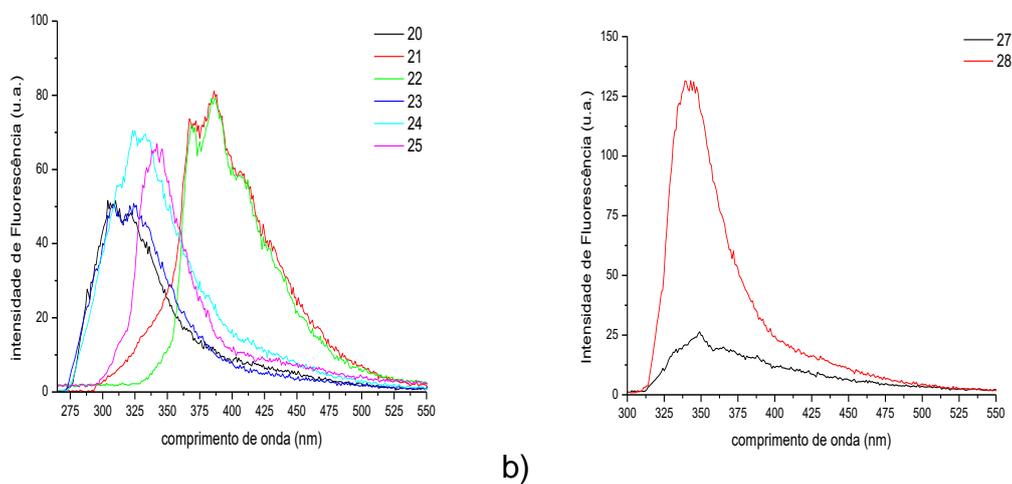


**Figura 23** – Compostos analisados em UV-Vis e Fluorescência.

Contudo, antes de realizar os testes mencionados acima, foi necessário a caracterização dos líquidos iônicos anfílicos e dos precursores por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência. Foram utilizados solventes acetonitrila, DMSO, diclorometano, etanol, metanol e tampão fosfato, sendo o melhor solvente de trabalho o Etanol (Figura 24 e Tabelas 2, 3 e 4). Para esse ensaio foi utilizada uma concentração em torno de  $2$  a  $3 \times 10^{-3}$  molar.



**Figura 24** – Espectros de absorção na região do UV-Vis dos precursores 20 – 26 dos LIAs 27 e 28 em etanol.



**Figura 25** – a) Espectros de emissão de fluorescência dos precursores 20 – 26 em etanol e b) Espectros de emissão de fluorescência dos LIAs 27 e 28 em etanol.

**Tabela 2** – Caracterização dos precursores e LIAs oxazolidínicos em etanol por UV-Vis e Emissão de Fluorescência

<b>Composto</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>28</b>
<b><math>\lambda_{\text{abs}}</math> (nm)</b>	207	207	209	204	209	205	221	213
<b>absorbância</b>	1,65	1,7	2,15	1,26	1,89	1,34	2,67	2,2
<b><math>\lambda_{\text{em}}</math> (nm)</b>	311	386	385	323	321	341	348	340
<b>ua</b>	51,4	81,33	80,7	51,3	70,8	67,2	26,4	132,2

Após essa caracterização foi possível realizar os ensaios com lipossomas e BSA a fim de comparação se as emissões futuras seriam das amostras ou das biomoléculas.

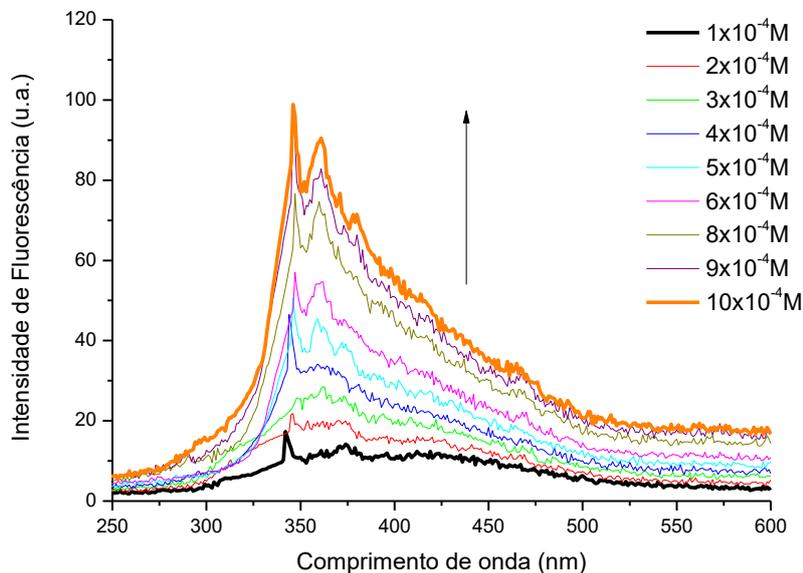
#### 4.4.1. Interação com lipossomas

Lipofilicidade é o termo dado à capacidade de inserção de um composto em uma membrana. Esta, por sua vez, representa a afinidade de uma molécula por um ambiente lipofílico, relação entre a fase orgânica e a fase aquosa, que pode ser descrita em termos de seu coeficiente de partição ( $K_p$ )<sup>60</sup>. O estudo realizado com lipossomas de fosfatidilcolina (PC) visa a análise quantitativa da interação com os LIAs sintetizados através de experimentos de titulação, em um dos casos foram adicionadas concentrações crescentes de lipossomas em uma solução de LIA de concentração fixa e no outro adicionados concentrações crescentes de LIA em concentração fixa de lipossoma. Desta forma, foi possível a determinação dos coeficientes de partição ( $K_p$ ) através de espectroscopia de emissão de fluorescência

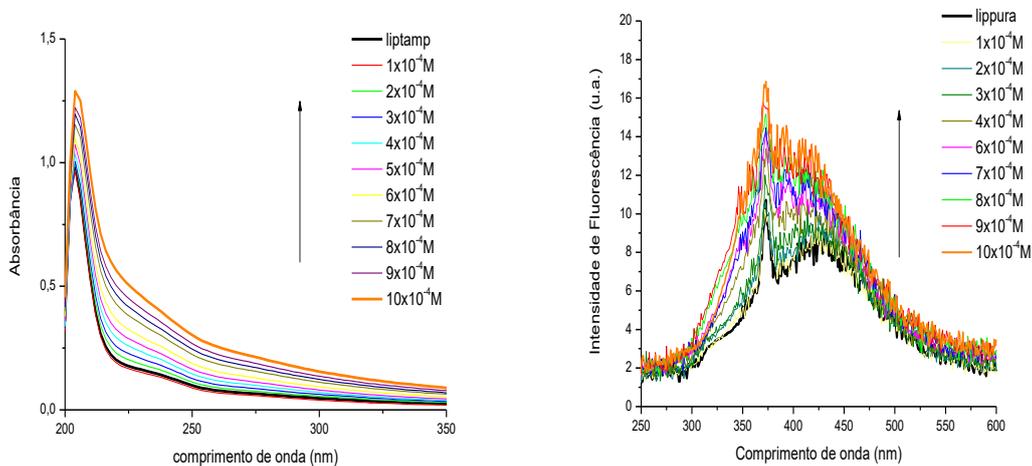
Antes de realizar os testes com lipossomas foi feito um teste com a lipossoma pura no comprimento de onda 330 nm para excitação (valor médio utilizado para análise de emissão dos precursores), o máximo de emissão observado foi 430 nm em tampão fosfato. A melhor concentração para as moléculas **21** e **22** de trabalho foi de  $10^{-4}$  molar, nesta concentração a solução não apresentou turbidez e apresentou sinal bom para início de análise.

Nas Figuras 26, 27, 28 e 29 observa-se a adição das moléculas **21**, **22**, **27**, **28**, respectivamente, de  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  mol·L<sup>-1</sup> com a concentração fixa de

lipossoma ( $10^{-4}$  molar) nos ensaios de absorvância e emissão de fluorescência, nas figuras não é apresentado o solvente pois durante os testes iniciais este não apresentou sinal de emissão na região de trabalho.



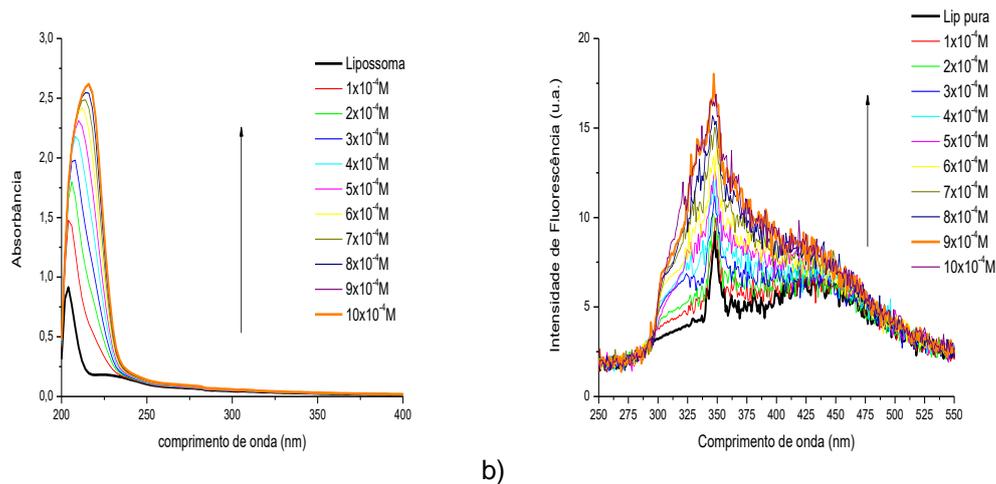
**Figura 26** – Adição do composto 21,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo lipossoma (Slits 5.0nm/5.0nm,  $\lambda_{exc}=330$  nm).



a)

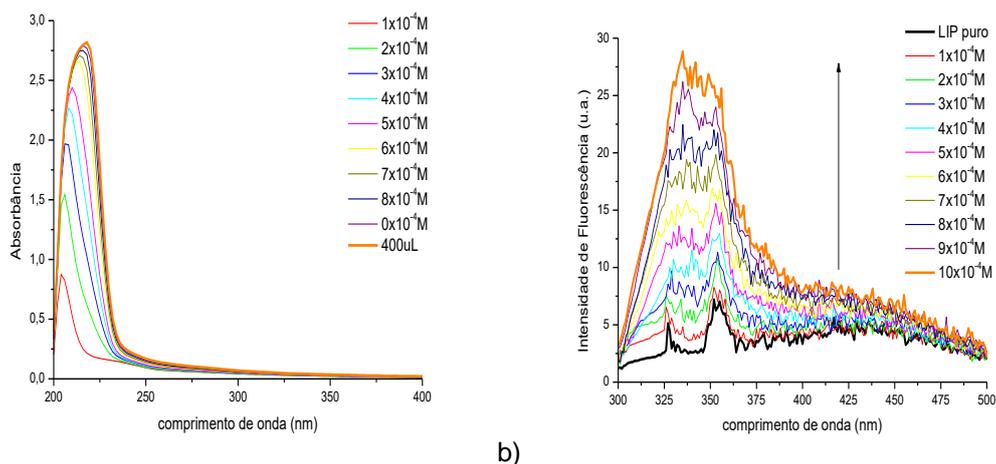
b)

**Figura 27** – Adição do composto 22,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência, (Slits 5.0nm/5.0nm,  $\lambda_{exc}=330$  nm).



a) b)

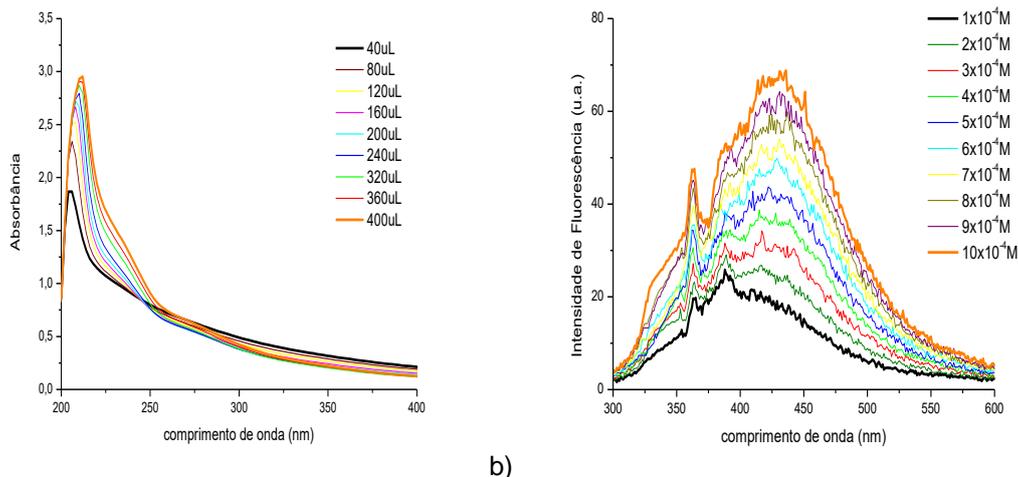
**Figura 28** – Adição do composto 27,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência, (Slits 5.0 nm/5.0 nm,  $\lambda_{exc}=310$  nm).



a) b)

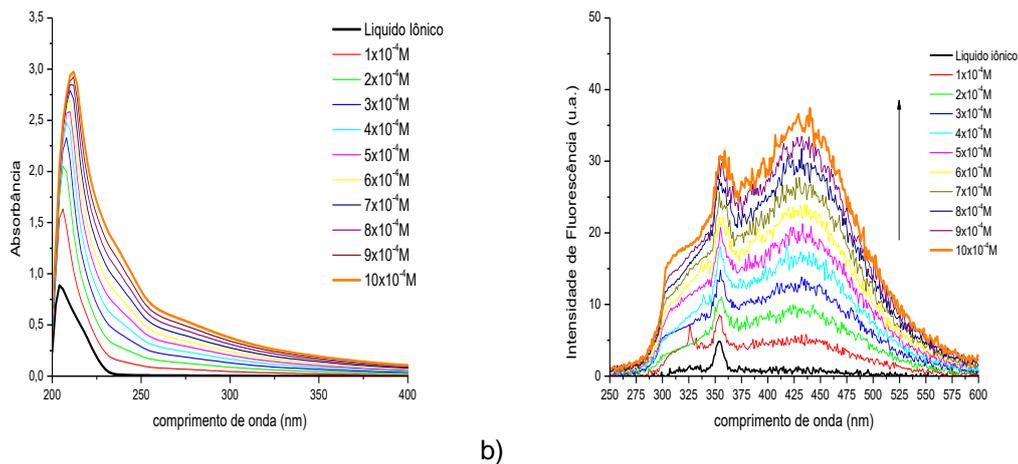
**Figura 29** – Adição do composto 28,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo lipossoma, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm,  $\lambda_{exc}=315$  nm).

Nas Figuras 29 e 30, adição de lipossoma  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  mol·L<sup>-1</sup> com a concentração fixa das moléculas **22** e **28** respectivamente, ensaios de absorção e emissão de fluorescência.



a) b)

**Figura 30** – Adição de Lipossoma,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo composto 22, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm,  $\lambda_{exc}=330$  nm).

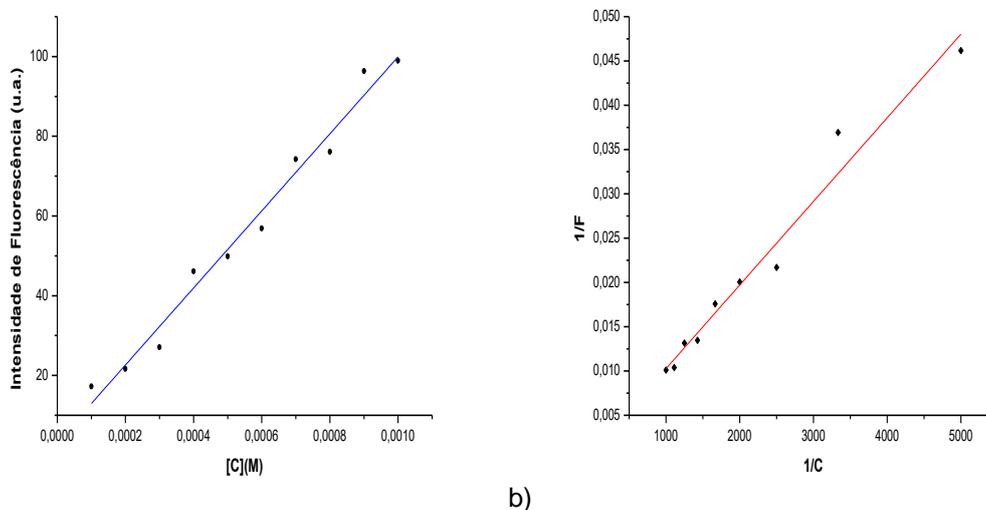


a) b)

**Figura 31** – Adição de Lipossoma,  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-3}$  M, em solução tamponada contendo composto 28, a) UV-Vis; b) Fluorescência (Slits 5.0nm/5.0nm,  $\lambda_{exc}=315$  nm).

Nos espectros de emissão de fluorescência, Figuras 26, 27, 28 e 29, onde a concentração de lipossoma é constante e há aumento da concentração da molécula sintetizada observa-se um deslocamento hipsocrômico, já no aumento da concentração de lipossoma, Figura 30 e 31, com a concentração da molécula sintetizada constante observa-se um deslocamento batocrômico, indicando interação do composto com o meio em que se encontra pois desloca para a região de origem do composto inserido. Além disso, o aumento da intensidade

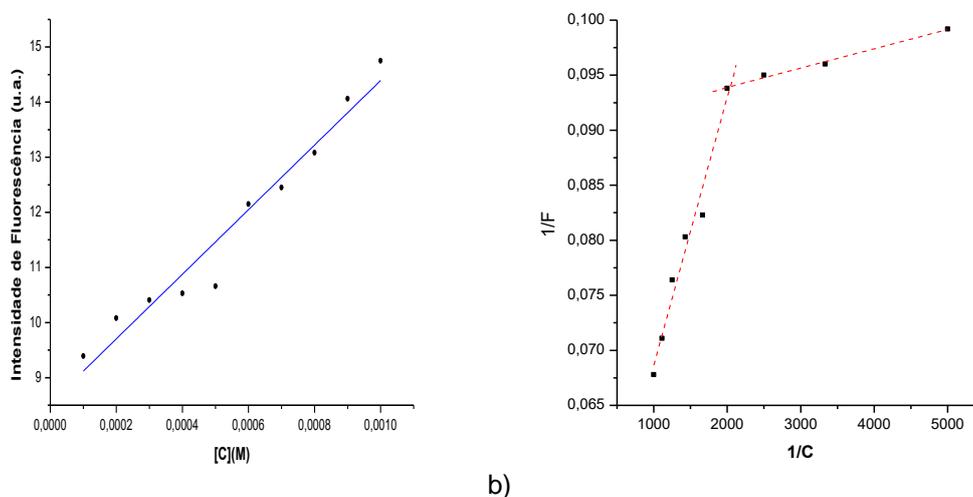
de fluorescência proveniente dos compostos pode estar relacionado com uma maior rigidez destes compostos, favorecendo uma desativação radiativa.



a)

b)

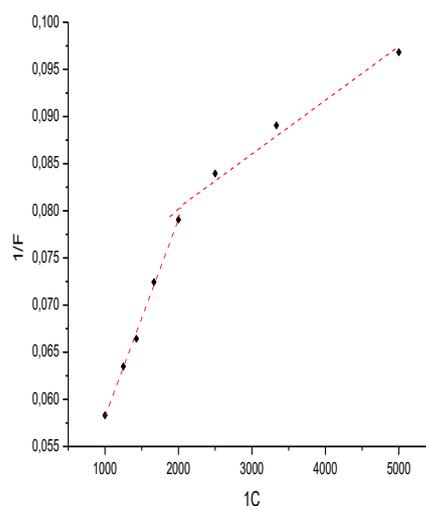
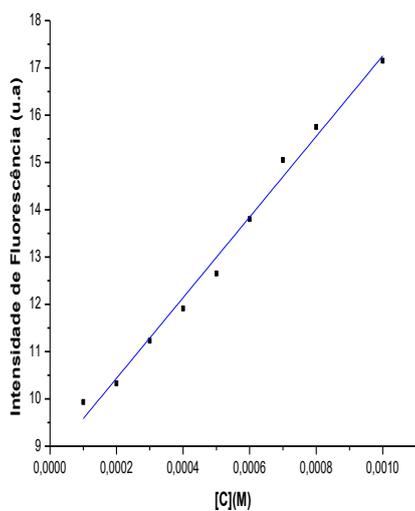
**Figura 32** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do **composto 21**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência, ( $R^2=0,9761$ ).



a)

b)

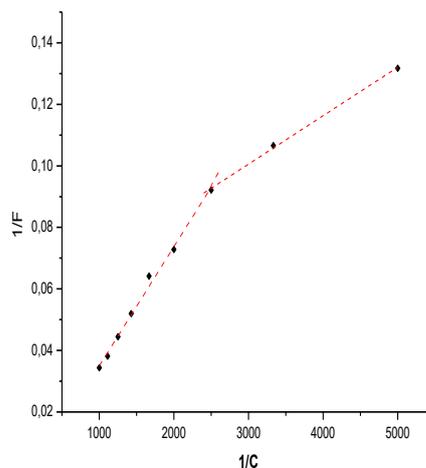
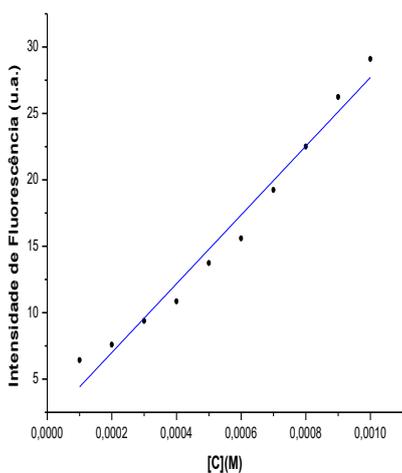
**Figura 33** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do **composto 22**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência.



a)

b)

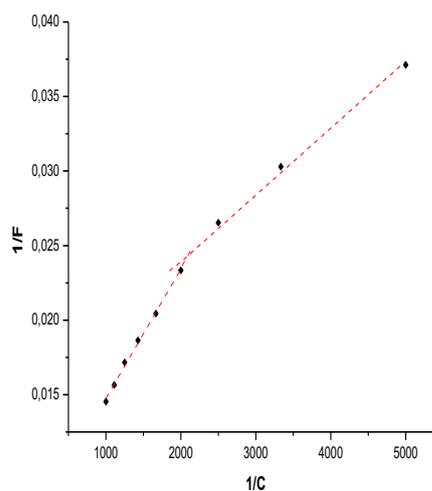
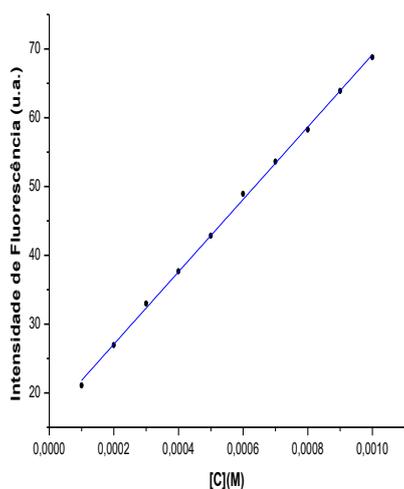
**Figura 34** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do **composto 27**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência ( $R^2=0,8827$ ).



a)

b)

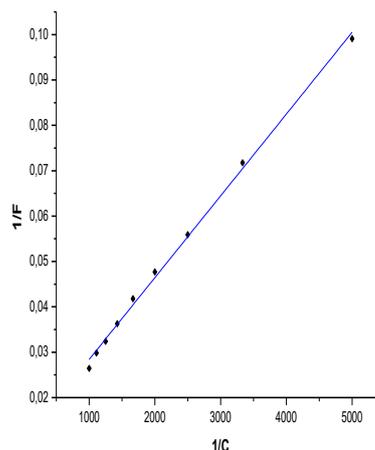
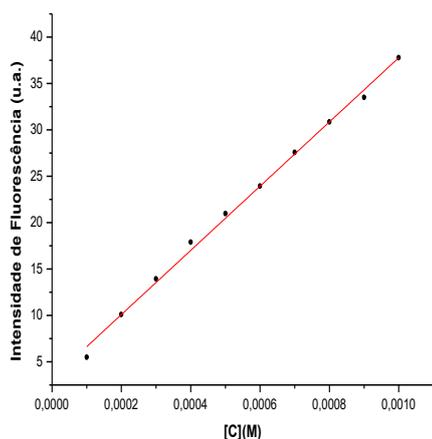
**Figura 35** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da concentração [C] do **composto 28**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência.



a)

b)

**Figura 36** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do **composto 22** em função da concentração [C] do **Lipossoma**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência.



a)

b)

**Figura 37** – a) Gráfico da intensidade de fluorescência do **composto 28** em função da concentração [C] do **Lipossoma**. b) Gráfico de 1/F versus 1/[C], onde F corresponde à intensidade de fluorescência.

As Figuras 31-34 mostram a variação da intensidade de fluorescência do lipossoma em função da variação da concentração das moléculas sintetizadas **21**, **22**, **27** e **28**. As Figuras 35 e 36 mostram a variação da intensidade de fluorescência das moléculas sintetizadas **22** e **28** em função da variação de concentração do lipossoma. Apesar de as figuras não indicarem saturação, não

foi possível seguir com o teste devido a turbidez que ia se apresentando com o aumento da concentração das moléculas sintetizadas. Observou-se ainda que o contrário, adição de lipossoma, diminuía a turbidez da solução. Utilizando das equações dos gráficos acima foi possível calcular os coeficientes de partição por meio de regressão linear da reta originada pelo gráfico de 1/F versus 1/[C], de acordo com a equação 1.<sup>61</sup>

$$\frac{1}{F} = \frac{55,6}{k_p \cdot F_{\text{máx}} \cdot [C]} + \frac{1}{F_{\text{máx}}} \quad (1)$$

Assim,  $F_{\text{máx}}$  corresponde a intensidade máxima de emissão resultante da incorporação total do composto no lipossoma, ou vice-versa, e 55,6 a concentração molar da água. Os dados obtidos pelo gráfico de 1/F versus 1/[C], assim como os valores relativos ao coeficiente de partição calculado para as moléculas **21**, **22**, **27**, **28** encontram-se na Tabela 5 e 6.

**Tabela 3** – Valores referentes aos coeficientes de partição ( $K_p$ ) calculado para as moléculas 21, 22, 27 e 28 com lipossoma constante.

Composto	Lipossoma	Regressão Linear	R <sup>2</sup>	K <sub>p</sub>
<b>21</b>	PC	1/F=9x10 <sup>-9</sup> (1/[C])+0,0008	0,9774	4,92x10 <sup>6</sup>
<b>22</b>	PC	1/F=8x10 <sup>-6</sup> (1/[C])+0,0686	0,7036	4,75x10 <sup>5</sup>
<b>27</b>	PC	1/F=9x10 <sup>-8</sup> (1/[C])+0,00548	0,8827	3,39x10 <sup>5</sup>
<b>28</b>	PC	1/F=2x10 <sup>-5</sup> (1/[C])+0,0173	0,9457	4,81x10 <sup>4</sup>

**Tabela 4** – Valores referentes aos coeficientes de partição ( $K_p$ ) calculado para as moléculas 22 e 28 com lipossoma variável.

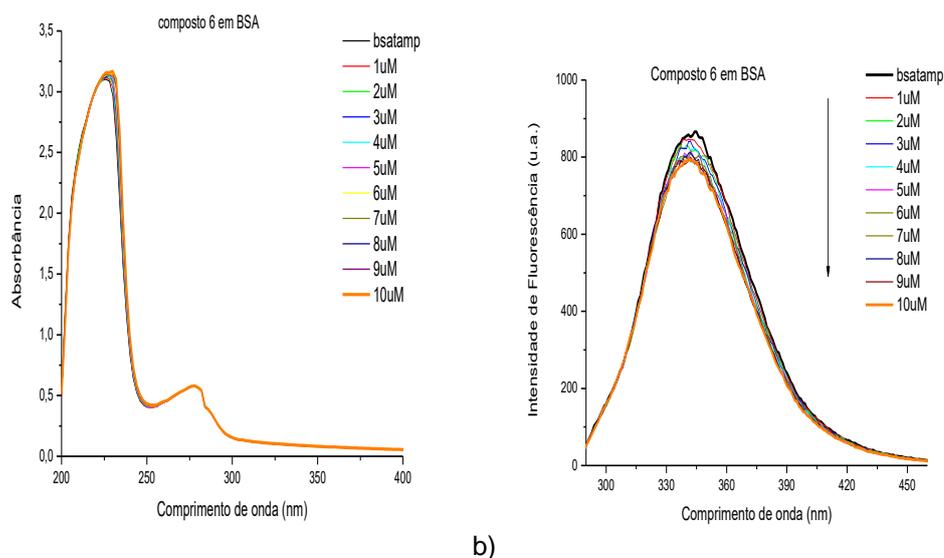
Composto	Lipossoma	Regressão Linear	R <sup>2</sup>	K <sub>p</sub>
<b>22</b>	PC	1/F=6x10 <sup>-6</sup> (1/[C])+0,0105	0,9690	9,98x10 <sup>4</sup>
<b>28</b>	PC	1/F=2x10 <sup>-5</sup> (1/[C])+0,0104	0,9974	2,89x10 <sup>4</sup>

Através destes dados pode-se observar que aumentando a cadeia carbônica de 9 para 11 carbonos há um decréscimo do coeficiente de partição, diminuindo a interação do lipossoma com os compostos. No caso de adição de lipossoma com as concentrações das moléculas 22 e 28 constantes o decréscimo é maior, demonstrando menor interação dos compostos com o

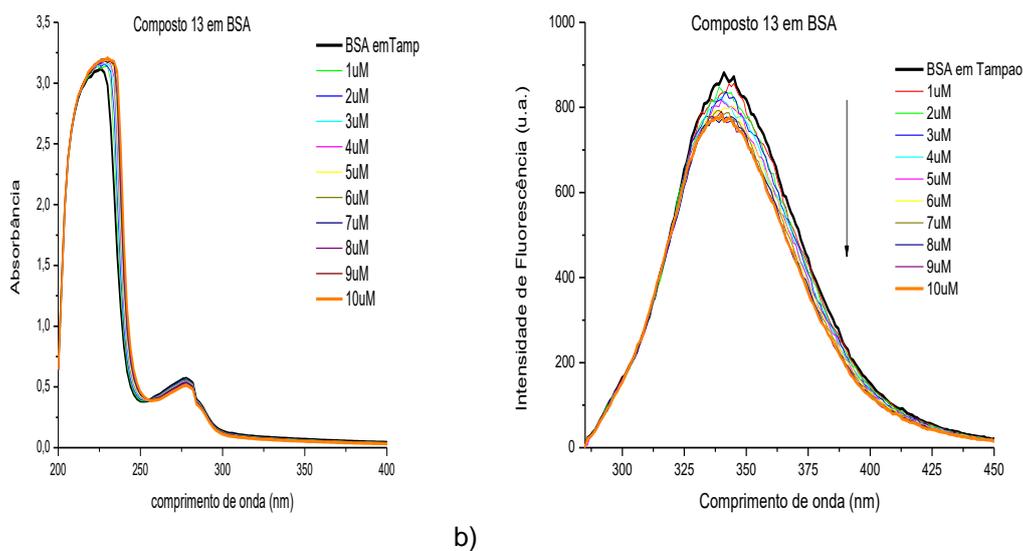
lipossoma, o que pode ser explicado pela quantidade insuficiente de moléculas de LIs presentes na solução.

#### 4.4.2. Interação com BSA

Após os ensaios com lipossomas, foram realizados testes a fim de investigar a interação dos compostos **22** e **28** com a albumina sérica bovina (BSA). A BSA possui uma banda de absorção na região do UV-Vis com máximo localizado em aproximadamente 280 nm e emissão máxima de fluorescência em torno de 348 nm, que são devidas aos resíduos de triptofano, responsáveis pela sua fluorescência intrínseca. A interação de um composto com a BSA geralmente conduz a uma supressão na emissão de fluorescência da albumina sérica bovina.<sup>62,63</sup> No estudo de supressão de fluorescência da BSA com os compostos **22** e **28**, foram realizadas titulações de uma solução de BSA, com concentração fixa de 10  $\mu\text{M}$  (1 mL), com diferentes concentrações para cada composto, que variaram de 1-10  $\mu\text{M}$ , em solução de tampão fosfato salino PBS (pH 7,2), temperatura ambiente (25°C). Nas Figuras 37-38 são apresentados os espectros de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência da BSA, com  $\lambda_{\text{exc}} = 277 \text{ nm}$  e Slits = 5.0 nm/5.0 nm (Em/Exc).



a) b) **Figura 38** – BSA (10  $\mu\text{M}$  - 1mL) com diferentes concentrações de 22 (1-10  $\mu\text{M}$ ). a) Espectros de absorção de UV-Vis b) Emissão de fluorescência. Supressão de fluorescência: 8,6%



a) **Figura 39** – BSA (10  $\mu\text{M}$  - 1mL) com diferentes concentrações de 28 (1-10  $\mu\text{M}$ ). a) Espectros de absorção de UV-Vis b) Emissão de fluorescência. Supressão de fluorescência: 11,3%.

Através dos espectros das figuras acima se verificou que com o aumento da concentração dos compostos **22** e **28**, há um aumento na absorbância na região de 277 nm, correspondente a região de absorção da BSA e supressão da intensidade de fluorescência da BSA em 342 nm. Os compostos utilizados nesse estudo apresentaram baixa interação com a BSA, com supressão de fluorescência em torno de 8-12 % (Figuras 36-37), sendo a maior supressão apresentada do LIA, composto **28**.

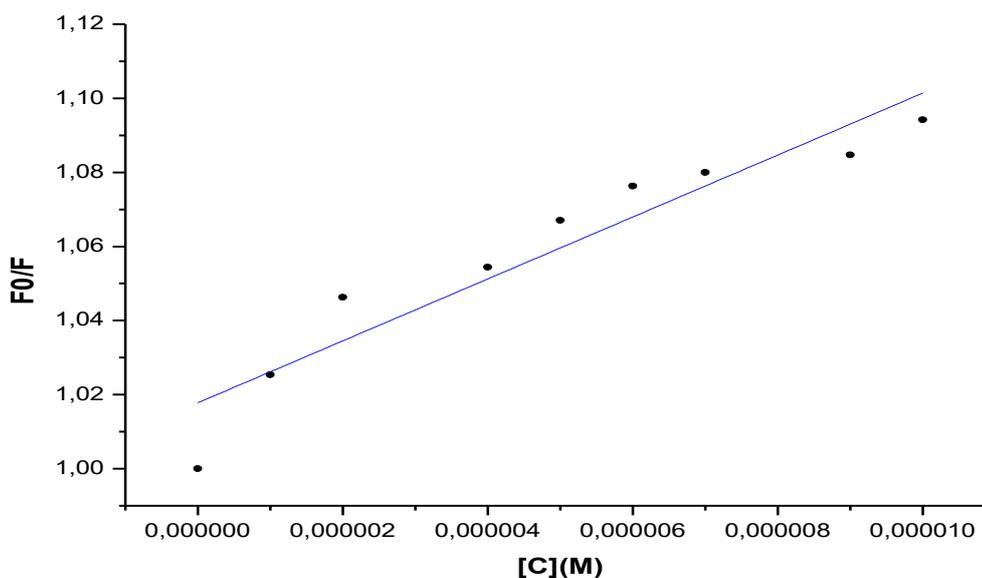
Existem dois tipos de supressão, a dinâmica e a estática, sendo que o mecanismo dinâmico é resultante das colisões entre o fluoróforo e o supressor, enquanto que o mecanismo estático resulta da formação de um complexo no estado fundamental entre o fluoróforo e o supressor.<sup>62,63</sup> Afim de conhecer o mecanismo de supressão, foram feitos gráficos de  $F_0/F$  em relação à concentração dos compostos utilizados (6 e 13) (Curvas de Stern-Volmer) (Figuras 39 e 40), para as titulações e as constantes de supressão foram obtidas através da Equação de Stern-Volmer (Equação 2)<sup>64,65</sup>.

$$F_0/F = 1 + K_q\tau_0[S] = 1 + K_{sv}[S] \quad (2)$$

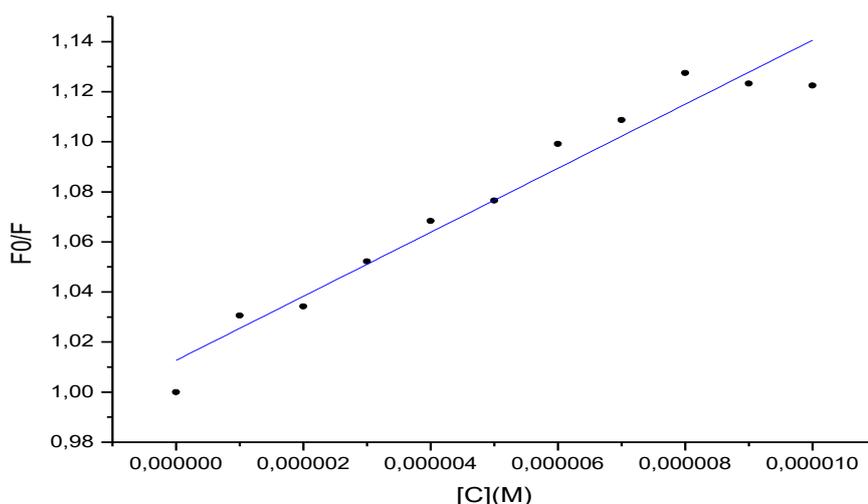
Os parâmetros da equação são:  $F_0$  é a intensidade de fluorescência da solução de BSA pura,  $F$  é a intensidade de fluorescência da BSA na presença do supressor,  $K_q$  é a constante bimolecular de supressão,  $\tau_0$  é o tempo de vida do fluoróforo no estado excitado na ausência do supressor, com valor tabelado de  $10^{-8}$ s para biomoléculas<sup>65,66</sup>,  $[S]$  é a concentração do supressor e  $K_{SV}$  é a constante de supressão de Stern-Volmer. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 7.

**Tabela 5** - Resultados obtidos a partir da equação de Stern-Volmer, na temperatura ambiente de 25°C.

Composto	Regressão Linear	R <sup>2</sup>	K <sub>SV</sub> (L·mol <sup>-1</sup> )	K <sub>q</sub> (L·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )
22	$F_0/F=8,36 \times 10^3[S]+1,0127$	0,8896	$8,36 \times 10^3$	$8,36 \times 10^{11}$
28	$F_0/F=1,28 \times 10^4[S]+1,0127$	0,9490	$1,28 \times 10^4$	$1,28 \times 10^{12}$



**Figura 40** – Curva de Stern-Volmer aplicadas ao máximo de emissão da BSA em 342 nm na presença do composto 22. ( $R^2=0,8896$ )



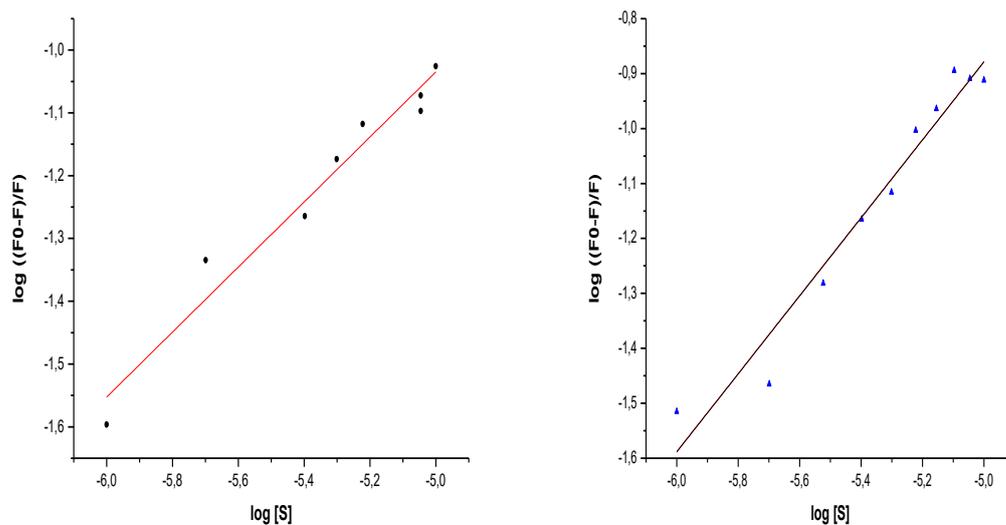
**Figura 41** – Curva de Stern-Volmer aplicadas ao máximo de emissão da BSA em 342 nm na presença do composto 28. ( $R^2=0,9490$ ).

Com os dados obtidos através da equação de Stern-Volmer (Tabela 7), é possível concluir que os valores de  $K_{SV}$  calculados  $8 \times 10^3$  e  $1 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$  e para  $K_q$   $8 \times 10^{11}$  e  $1 \times 10^{12} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  indicam um mecanismo de supressão de natureza estática, que ocorre a formação de um complexo entre as moléculas sintetizadas e a BSA, uma vez que, o valor máximo da constante de supressão ( $K_q$ ) para mecanismos dinâmicos é de  $2,0 \times 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , de acordo com a literatura.<sup>63</sup> Como os valores apresentados podem induzir a um mecanismo estático, é possível calcular a constante de ligação ( $K_A$ ) e o número de sítios de ligação ( $n$ ) entre a BSA e o supressor através da equação 3. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 8 e os gráficos gerados das regressões lineares na Figuras 41.

$$\log\left(\frac{F_0-F}{F}\right) = \log K_A + n \log [S] \quad (3)$$

**Tabela 6** – Constante de ligação com BSA e número de sítios de ligação.

Composto	Regressão Linear	$R^2$	$K_A (\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$n$
<b>6</b>	$\log(F_0-F/F)=1,56+0,52 \log[S]$	0,9551	$3,6 \times 10^1$	0,52
<b>13</b>	$\log(F_0-F/F)=2,67+0,71 \log[S]$	0,9513	$4,67 \times 10^2$	0,71



**Figura 42** – Curvas de  $\log [S]$  x  $\log (F_0-F/F)$  utilizadas para o cálculo da constante de ligação ( $K_A$ ) e número de sítios de ligação com BSA, à esquerda molécula 22 e à direita molécula 28

Por fim, verifica-se que os valores de constante de ligação calculados entre  $10^1$ - $10^2$   $L \cdot mol^{-1}$ , onde o maior valor de ligação é do LIA com a BSA. Além disso o valor de  $n$  é próximo a 1, indicando apenas 1 sítio de ligação na temperatura ambiente de  $25^\circ C$ .

## 5. CONCLUSÕES

Durante esta dissertação foi desenvolvida uma nova classe de líquidos iônicos anfílicos utilizando organocatalisadores oxa(tia)zolidínicos de cadeia longa a partir de plataformas quirais por meio de uma rota sintética simples. O rendimento apesar de ser considerado baixo é significativo, uma vez que não há um procedimento estabelecido na literatura, sendo o maior rendimento para cadeias com 9 e 11 carbonos. E por meio de técnicas como espectroscopia de RMN e IV foi possível confirmar as novas estruturas sintetizadas, mesmo que a mistura de confômeros, devido a presença do grupo protetor Boc, dificulte a descrição correta dos picos, o que pode ser contornado no futuro com a retirada do grupo protetor.

As moléculas sintetizadas apresentaram absorções e emissões na região do ultravioleta. Apresentaram também bons resultados de interação com lipossomas e, apesar de valores baixos de supressão da fluorescência, com BSA, demonstrando assim que são capazes de interagir com biomoléculas, pode-se concluir também que o aumento da cadeia carbônica traz consigo o aumento da lipofilicidade da estrutura e diminuição da interação com as biomoléculas.

Para aprimorar os resultados obtidos nessa dissertação serão feitos ensaios de tensão superficial para essa nova classe de moléculas de forma a prever sua estrutura fase, assim como poder de surfactação, melhorias em sua purificação e testes de toxicidade, para assim podermos afirmar se fazem parte da química verde e como esses novos LIs iriam se comportar em um organismo – de forma benéfica ou não.

## 6. EXPERIMENTAL

### 6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

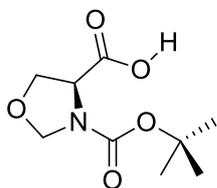
Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos<sup>67</sup>. O metil-imidazol comercial foi destilado previamente.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMBC, HSQC foram realizadas utilizando os espectrômetros Varian VNMR5-300 (75) MHz, Varian 400 (100) MHz e Bruker 500 (125) MHz, tendo como solvente clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ), e empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano ( $\delta = 0.00$  ppm), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , e em relação ao  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.23$  ppm) para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bruker Alpha Refletância Total Atenuada (ATR) e as frequências estão relacionadas em  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de ultravioleta-visível (UV-Vis) foram obtidos pelo espectrofotômetro da Shimadzu UV-2450 e os comprimentos de onda estão relacionados em nanômetros (nm). Os espectros de emissão e excitação foram obtidos pelo Espectrofluorímetro da Shimadzu RF-5301PC e os comprimentos de onda estão relacionados em nm. Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro Micromass Q-ToF micro, operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization).

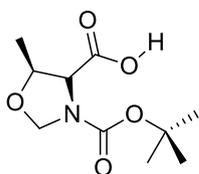
## 6.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS

### 6.2.1. Ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (11a)



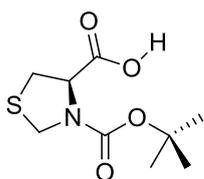
Cloridrato de L-serina (1,765 g, 16,8 mmol), solução aquosa de Formaldeído 37 % (1,68 mL) e hidróxido de Sódio 2 mol.L<sup>-1</sup> (8,4 mL), foram adicionados a um balão e mantidos sob agitação durante 12h à 0°C. Transcorrido o tempo reacional, adicionou-se 0,117g de cloridrato de hidroxilamina (1,68mmol) e um equivalente de NaOH, mantida a agitação por 15min à 0°C. Por fim, adicionou-se acetona (8 mL) e (Boc)<sub>2</sub>O (3,96 g, 18,15mmol). O sólido formado foi dissolvido em água, lavado com éter etílico e acidificado com solução aquosa de ácido cítrico (20%). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (AcOEt) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto obtido foi um sólido branco com 77 % de rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros) δ(ppm): 8,38 (sl, 1H), 4,87 a 4,93 (m, 2H), 4,12 a 4,45 (m, 3H), 1,47 (sl, 9H).

### 6.2.2. Ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (11b)



Procedimento utilizado é similar ao do item 6.2.1 com mudança do aminoácido utilizado, Cloridrato de L-treonina (2,001 g, 16,8 mmol). Sólido amarelado um pouco pastoso. Rendimento de 42%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros) δ: 9,17ppm (sl, 1H), de 5,15 a 3,90 sinais referentes aos 4H oxazolidínicos, 1,47(sl, 3H), 1,46 (sl, 9H).

### 6.2.3. Ácido (R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4- carboxílico (11c)



Uma solução de cloridrato da L-cisteína (4,03 g, 23 mmol), água (15 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (3,2 mL) foi agitada por 24 h. Após, adicionou-se etanol (7,7 mL) e piridina (3,9 mL). O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol gelado. Na solução da tiazolidina previamente formada (3,32 g, 25 mmol), foram adicionados o 1,4-dioxano (50 mL), H<sub>2</sub>O (25 mL) e solução aquosa 1 M de NaOH (25 mL), em seguida, baixou-se a temperatura para 0 °C e adicionou-se o Boc<sub>2</sub>O

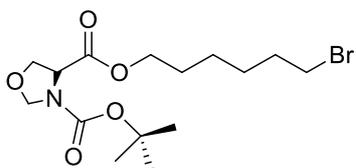
(6,54 g, 30 mmol). A mistura ficou sob agitação por 24 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e diluída em diclorometano (DCM) (10 mL). Após a mesma foi acidificada com solução aquosa 1 M de KHSO<sub>4</sub>, até pH = 2. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 15 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto 2c foi obtido como um sólido amarelo com 78% de rendimento. P.f. = 85-87°C., RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros) δ: 6,53 ppm (s, 1H), 4,86 a 4,42 (m, 3H), 3,45-3,26 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

#### 6.2.4. Procedimento para esterificação dos organocatalisadores

Para a inserção de cadeia alquílica na estrutura das oxa(tia)zolidinas, realizou-se a reação de esterificação entre bromoálcoois comerciais e os ácidos carboxílicos oxa(tia)zolidínicos previamente sintetizados, seguindo procedimento similar ao descrito na literatura.

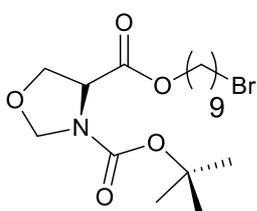
Dissolveu-se as oxa(tia)zolidinas sintetizadas (2 mmol) em clorofórmio (3 mL) e adicionou-se o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (2 mmol) e quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). A solução resultante foi mantida sob agitação durante 30min à temperatura ambiente. Após a dissolução completa, adicionou-se o bromo-álcool (3 mmol) com a cadeia alquílica de interesse e manteve-se a reação sob agitação a 60°C por 24h. A mistura resultante foi lavada com solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x10 mL) e extraída com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (230-400 mesh), utilizando hexano/acetato de etila (95:5) como mistura eluente. Essa metodologia foi também utilizada para a síntese dos compostos **20**, **21**, **22**, **26**. Os compostos **23**, **24** e **25** foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita acima, contudo os produtos foram lavados com água destilada ao invés de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

**6.2.4.1. 4-(6-bromohexil)-3-(*tert*-butil)(*S*)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (20)**



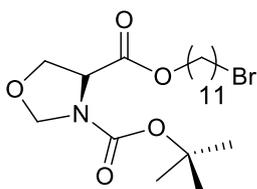
Oxazolidina (2 mmol, 0,44 g), EDCI (2 mmol, 0,38 g), DMAP (catalítico) e 6-bromo-1-hexanol (4 mmol, 0,72 g). O produto obtido foi um óleo amarelo claro com 24% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = -16$  (c 0,03, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2933 e 2851 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1750 e 1712 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , Boc e éster), 1396 ( $\nu\text{CH}_2$ ), 1161 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , estiramento), 765 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia), 557 ( $\nu\text{C}-\text{Br}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$  (ppm): 4,99-4,87 (m, 2H), 4,43-4,14 (m, 3H), 4,07-4,04 (dd,  $J=8,9$  e  $3,9$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,36 (m, 4H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 166,1; 130,5; 84,0; 83,4; 59,6. HRMS calculado  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5+\text{H}]^+$ : 380,1000; obtido: 380,1051

**6.2.4.2. 4-(9-bromononil)-3-(*tert*-butil)(*S*)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (21)**



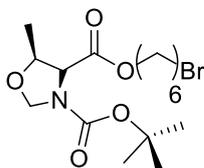
Oxazolidina (2 mmol, 0,44 g), EDCI (2 mmol, 0,38 g), DMAP (catalítico) e 9-bromo-1-nonanol (3 mmol, 0,67 g). O produto obtido foi um óleo amarelo claro com 31% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} =$  não determinado. IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 e 2854 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1754 e 1708 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , Boc e éster), 1395 ( $\text{CH}_2$ ), 1157 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , estiramento), 753 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia), 551 ( $\nu\text{C}-\text{Br}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ (ppm): 4,98-5 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,08 a 4,06 (dd,  $J=8,9$  e  $3,9$  Hz), 3,4 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 1,87-1,82 ppm (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (m, 10H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,6; 158; 80,9; 79,5; 79,3; 71,2; 70,4; 65,6; 57,5;. HRMS calculado  $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{BrNO}_5+\text{Na}]^+$ : 444,1397; obtido: 444,1356.

#### 6.2.4.3. 4-(11-bromoundecil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (22)



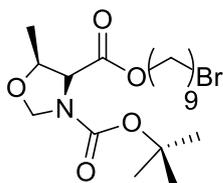
Oxazolidina (2 mmol, 0,44 g), EDCI (2 mmol, 0,38 g), DMAP (catalítico) e 11-bromo-1-undecanol (3 mmol, 0,75 g). O produto obtido foi um óleo incolor com 31% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = -16$  (c 0,03, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926 e 2860 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1755 e 1706 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , Boc e éster), 1391 ( $\nu_{\text{as,s}}\text{CH}_2$ ), 1173 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , estiramento), 728 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia), 566 ( $\nu\text{C}-\text{Br}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ (ppm): 4,99-4,87 (m, 2H), 4,44-4,15 (m, 3H), 4,07-4,05 (dd,  $J=8,8$  e  $3,9$  Hz, 2H), 3,39 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 14H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,6; 152,0; 80,9; 79,5; 71,2; 70,4; 65,6; 57,4; 56,9; HRMS calculado  $[\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrNO}_5+\text{Na}]^+$ : 472,8938; obtido: 472,1653.

#### 6.2.4.4. 4-(6-bromohexil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (23)



Metil-oxazolidina (1,5 mmol, 0,35 g), EDCI (1,5 mmol, 0,29 g), DMAP (catalítico) e 6-bromo-1-hexanol (1,2 mmol, 0,22 g). Produto obtido foi um óleo amarelo claro com 29% de rendimento. IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2933 e 2852 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1758 e 1706 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , Boc e éster), 1396 ( $\nu\text{CH}_2$ ), 1138 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , estiramento), 765 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia), 563 ( $\nu\text{C}-\text{Br}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ (ppm): 5,17 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,27 a 3,90 (m, 4H), 3,40 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 1,90 a 1,84 (m, 2H), 1,63 a 1,56 (m, 2H), 1,48 a 1,39 (16H, m). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 172,9; 153,7; 81,0; 79,4; 78,8; 78,3; 65,3.

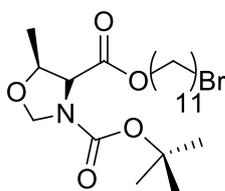
#### 6.2.4.5. 4-(9-bromononil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (24)



Metil-oxazolidina (1,5 mmol, 0,35 g), EDCI (1,5 mmol, 0,29 g), DMAP (catalítico) e 9-bromo-1-nonanol (1,2 mmol, 0,30 g). O produto obtido foi um óleo amarelo claro com 20% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = -49$  (c 0,03, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 e 2857

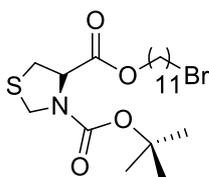
( $\nu_{\text{CH}_2}$  e  $\text{CH}_3$ ), 1756 e 1706 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , Boc e éster), 1396 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 1144 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , estiramento), 760 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ , deformação angular de cadeia), 553 ( $\nu_{\text{C-Br}}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$  (ppm): 5,07 (1H, d), 4,79 (1H, d), 4,18 a 4,12 (3H, m), 3,85 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 3,41 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 1,88 a 1,82 (m, 2H), 1,69 a 1,61 (m, 2H), 1,88 a 1,82 (2H, m), 1,47 (1H), 1,44 (sl, 9H), 1,31 (m, 10H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171,8; 152,0; 80,3; 80,2; 79,3; 78,6; 63,1.

#### 6.2.4.6. 4-(11-bromoundecil)-5-metil-3-(tert-butil)(S)-oxazolidina-3,4-dicarboxilato (25)



Metil-oxazolidina (1,5 mmol, 0,35 g), EDCI (1,5 mmol, 0,29 g), DMAP (catalítico) e 11-bromo-1-nonanol (1,5 mmol, 0,37 g). O produto obtido foi um óleo amarelo claro quase incolor com 53% de rendimento. IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 e 2854 ( $\nu_{\text{CH}_2}$  e  $\text{CH}_3$ ), 1754 e 1708 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , Boc e éster), 1395 ( $\nu_{\text{as,sCH}_2}$ ), 1157 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , estiramento), 721 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ , deformação angular de cadeia), 563 ( $\nu_{\text{C-Br}}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ (ppm): 5,17 e 5,06 (m, 2H), 4,18 a 4,11 (m, 3H), 3,40 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 1,88 a 1,81 (m, 2H), 1,67 a 1,59 (m,2H), 1,42 (m, 3H), 1,44 (9H, sl), 1,27 a 1,25, (m, 10H).

#### 6.2.4.7. 4-(11-bromoundecil)-3-(tert-butil)(R)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (26)

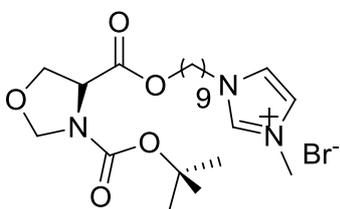


Tiazolidina (2 mmol, 0,46 g), EDCI (2 mmol, 0,38 g), DMAP (catalítico) e 11-bromo-1-nonanol (3 mmol, 0,75 g). O produto é um óleo amarelo claro quase incolor. Rendimento:14%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42$  (c 0,02, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 e 2856 ( $\nu_{\text{CH}_2}$  e  $\text{CH}_3$ ), 1747 e 1704 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , Boc e éster), 1380 ( $\nu_{\text{as,sCH}_2}$ ), 1158 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , estiramento), 754 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ , deformação angular de cadeia), 546 ( $\nu_{\text{C-Br}}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 4,86-4,36 (3H, m), 4,14-4,09 ppm (2H,m), 3,37 ppm (t,  $J=6,9$  Hz, 2H, t), 3,30-3,13 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,64-1,57 ppm (m, 2H), 1,45 (m,2H), 1,40 (sl,9H), 1,25 ppm (m, 8H).

### 6.2.5. Procedimento para alquilação do metil-imidazol.

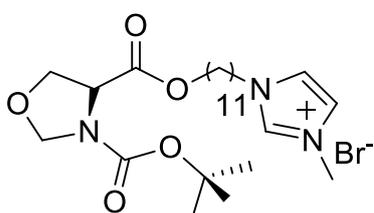
Os compostos **20-26** foram dissolvidos em acetonitrila e após foi inserido o metil-imidazol. A mistura reacional foi mantida sob agitação com refluxo durante 48h e temperatura de 75-80°C. Após foi retirado o solvente, dissolvido em água, lavado com hexano (4x10mL) e extraído com diclorometano, em seguida rota-evaporado e seco em bomba de vácuo. Esta metodologia foi utilizada para a síntese dos compostos **27**, **28** e **29**.

#### 6.2.5.1. Brometo de 1-(nonil-3(tertbutil)(S)-oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (27)



Composto 5 (0,2 mmol, 0,08 g), metil-imidazol (0,4 mmol, 0,03 g) e acetonitrila (3 mL). Produto final obtido foi um líquido oleoso amarelo claro com 66% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = -7$  (c 0,015, etanol). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 10,35 (sl,1H), 7,50 (sl,1H), 7,38 (sl,1H), 4,90 (m,2H), 4,41 (m, 1H), 4,30 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, t), 4,10 (sl, 3H), 4,05 a 4,04 (m,1H), 2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (sl,9H), 1,30 a 1,26 (m,10H). HRMS calculado  $[\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5]^+$ : 424,2846; obtido: 424,2791; calculado  $[\text{Br}]^-$ : 79,904; obtido: 78,9154.

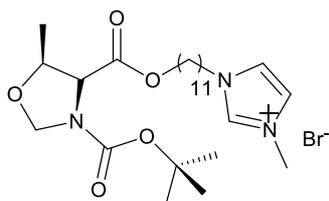
#### 6.2.5.2. Brometo de 1-(undecil-3(tertbutil)(S)Oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (28)



Reagentes e quantidades utilizadas: Composto 6 (0,13 mmol, 0,06 g), metil-imidazol (0,26 mmol, 0,02 g). Produto final obtido foi um líquido oleoso incolor com 68% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = -15$  (c 0,02, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3093 ( $\nu=\text{C-H}$ ), 2924 e 2860 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1759 e 1707 ( $\nu\text{C=O}$ , Boc e éster), 1567 e 1461 ( $\nu_{\text{a}}\text{C=C}$ ), 1396 ( $\nu_{\text{as,s}}\text{CH}_2$ ), 1158 ( $\nu\text{C=O}$ , estiramento), 763 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 10,46 (sl,1H), 7,43 (sl,1H), 7,32 (sl,1H), 4,91 (m,2H), 4,43 (m, 1H), 4,32-4,29 (t,  $J=7,5\text{Hz}$ , 2H), 4,23-4,12 (sl,3H), 4,07 a 4,05 (dd,  $J=8,9$  e  $3,9$  Hz, 2H), 1,97 (m,2H), 1,93 a 1,87 (m,2H), 1,65 a

1,59 (m,2H), 1,44 (sl, 9H), 1,32 a 1,24, (m,15H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,5; 152,2; 137,7; 123,5; 121,7; 80,8; 79,4; 71,1; 65,5; 57,4; 50,0; 45,0. HRMS calculado  $[\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5]^+$ : 452,606; obtido: 452,3105; calculado  $[\text{Br}]^-$ : 79,904; obtido: 78,9113.

### 6.2.5.3. Brometo de 1-(undecil-5-metil-3(tertbutil)(S)Oxazolidina-4-carboxilato)-3-metilimidazólio (29)



Composto 9 (0,25mmol, 0,11g), metil-imidazol (0,26mmol, 0,02g). Este LI foi feito na relação 1:1 como teste, sem purificação. Produto final obtido foi um líquido oleoso amarelo incolor com 51% de rendimento.

$[\alpha]_D^{25} = -23$  (c 0,03, etanol). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3090 ( $\nu=\text{C}-\text{H}$ ), 2945 e 2850 ( $\nu\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), 1738 e 1701 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , Boc e éster), 1558 e 1469 ( $\nu_a\text{C}=\text{C}$ ), 1396 ( $\nu_{\text{as,s}}\text{CH}_2$ ), 1171 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , estiramento), 757 ( $\nu\text{CH}_2$ , deformação angular de cadeia). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 10,51 (sl,1H), 7,47 (sl,1H), 7,34 (sl,1H), 5,13 (m,1H), 4,78 (m,2H), 4,10 (sl,3H), 3,93-3,83 (m,1H), 1,97 (m,2H), 1,95 -1,82, (m,2H), 1,64-1,56 (m,2H), 1,40 (sl,9H), 1,22-1,29 (m, 15H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137,8; 123,3; 121,6; 80,8; 78,8; 65,5; 50,1.

## 6.3. DETERMINAÇÃO DE LIPOFILICIDADE

Para o ensaio com lipossoma foi feita uma solução estoque de lipossoma com 60mg fosfatidilcolina de lecitina de soja (PC) dissolvida em clorofórmio, após adicionamos tampão fosfato salino (PBS) pH 7,2 (300uL). Essa mistura é homogeneizada em banho de ultrassom no período de 3 a 5min, em seguida é rota-evaporada à 30°C. Por fim, adicionou-se tampão PBS (10mL) e colocado no vortex até a formação de uma película branca, a concentração final da mistura é de 0,00774 mol.L $^{-1}$ .<sup>61</sup>

O ensaio é realizado após um teste prévio da amostra em estudo para sabermos qual a melhor concentração de trabalho, neste estudo a melhor concentração foi de 10 $^{-4}$ M. Assim, a amostra em estudo é titulada de 1 a 10x10 $^{-4}$ M, em torno de 40uL, em 3mL da solução de lipossoma com concentração de 10 $^{-4}$ M.

#### 6.4. ASSOCIAÇÃO COM BSA

Todas as análises de associação com a BSA foram realizadas em tampão PBS, preparado a partir de uma mistura de 8,8 g de cloreto de sódio, 0,2 g de cloreto de potássio, 1,4 g de fosfato de sódio dibásico e 0,2 g de fosfato de potássio monobásico em 1 L de água deionizada, resultando em uma solução salina de pH 7,2. Após, foram preparados 100 mL de solução estoque de BSA (200 mg em 100 mL de PBS) de concentração 31  $\mu\text{M}$ . Para as análises de supressão de fluorescência da BSA foram realizadas titulações em 3 mL de solução de tampão contendo BSA com concentração de 10  $\mu\text{M}$ , a partir da solução estoque. As amostras 6 e 13 foram solubilizadas em DMSO para as concentrações de 0-10  $\mu\text{M}$ . As análises de absorção e emissão de fluorescência utilizaram em  $\lambda_{\text{exc}} = 279 \text{ nm}$ .

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

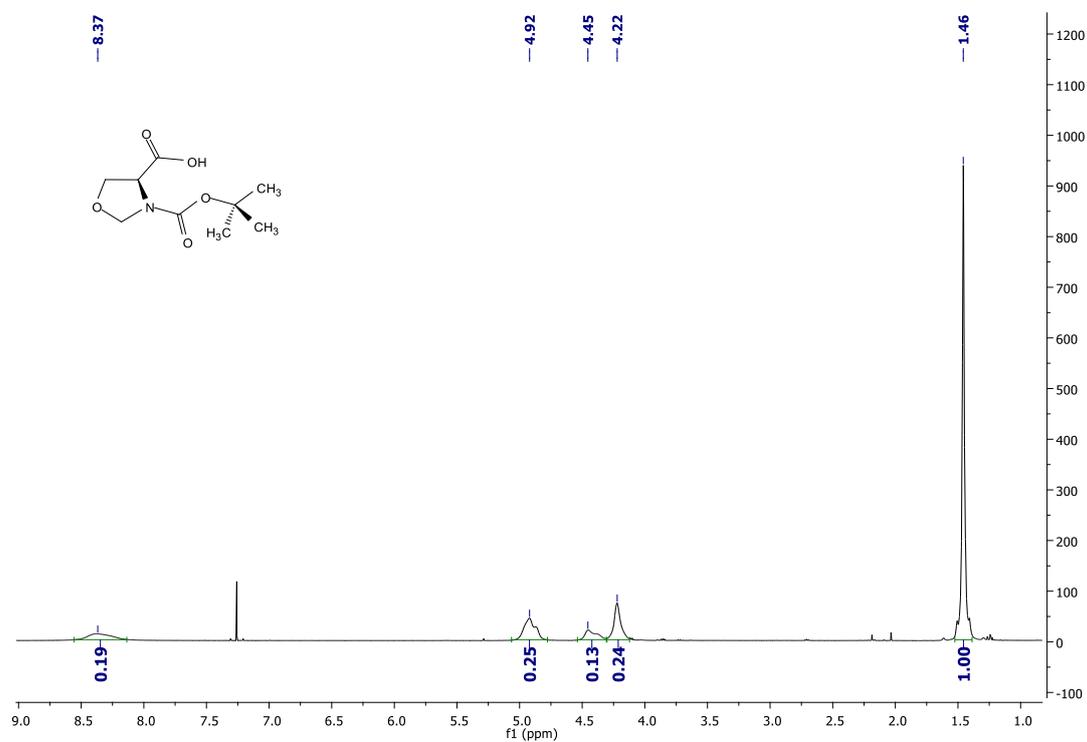
1. Coelho, F.A.S., *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2011**, 3, 23-32
2. a) Schneider, P.H., Schrekker, H.S., Silveria, C.C., Wessjohann, L.A., Braga, A.L., *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2715 – 2722; b) Rambo, R. S., Schneider, P. H., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2254–2257
3. Rambo, R.S., Schneider, P.H., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2254–2257
4. P. Tundo et al., *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 7, 1207–1228.
5. Dupont, J., *Química Nova* **2000**, 23, 6.
6. Li, C., Chen, L., *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68–82
7. Y.-Y. Peng et al., *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 3871–3875
8. Baggaley, K. H., Brown, A., Shofield, C. J., *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 309
9. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., *Med Chem Res.* **2012**, 21, 3214–3223.
10. Amin, K. M., Rahman, A. D. E., Al-Ery Ani, Y. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5377- 5388.
11. Elte, J.W.F., Blicklé, J.F., *European Journal of Internal Medicine* **2007**, 18, 18–25.
12. Vishnumaya, M.R., Singh, V.K., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4289–4297.
13. a) Paczal, A., Kotschy, A., *Monatshefte für Chemie* **2007**, 138, 1115-1123; b) Chauvin Y, Musmann L, Olivier H, *Angew Chem Int Ed Engl* **1995**, 34, 2698; c) Song C.E., Roh E.J., *Chem Commun* **2000**, 837; d) Song C.E., Oh C.R., Roh E.J., Choo D.J., *Chem Commun* **2000**, 1743
14. Brennecke, J.F., Maginn, E.J., *AIChE Journal November* **2001**, 47, 11.
15. Marrucho, I.M., Branco, L.C., Rebelo, L.P.N., *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2014**, 5, 527–46
16. Rogers, R.D., Voth, G.A., *Accounts of Chemical Research* **2007**, 40, 11.
17. H. Olivier-Bourbigou et al., *Applied Catalysis A: General* **2010**, 373, 1–56
18. Dupont, J., *Accounts of chemical research* **2011**, 44, 11, 1223 - 1231
19. a) P. Kotrusz, I. Kmentová, B. Godov, S. Toma e E. Scolcaniová, *Chem. Commun.* **2002**, 2510; b) Loh, T.P., Feng, L.C., Yang, H.Y. e Yang, J.Y., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8741

20. Weyershausen, B., Hell, K., Hesse, U., *Green Chem.* **2005**, 7, 283-287
21. Consorti, C. S., Souza, R. F. de, Dupont, J., *Química Nova* **2001**, 24, 6, 830-837
22. Morrissey, S., Pegot, B., Coleman, D., Garcia, M.T., Ferguson, D., Quilty, B., Gathergood, N., *Green Chem.* **2009**, 11, 475-483
23. Bowers, J., Vergara-Gutierrez, M.C., *Langmuir* **2004**, 20, 309-312
24. Paula Decot Galgano, Tese de Doutorado, Paula Decot Galgano, Líquidos Iônicos Tensoativos: Correlação entre Estrutura Molecular e Propriedades Micelares de Cloretos de 1,3-Dialquilimidazólio, IQ-USP, **2012**.
25. Demberelnyamba, D., Kim, K.S., Choi, S., Park, S.Y., Lee, H., Kim, C.J., Yoo, I.D, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 853–857
26. Dupont, J., Consorti, C. S., Suarez, P. A. Z. e Souza, R. F. de, *Organic Syntheses, Coll., Brasil*, Vol. 10, p.184 (**2004**); Vol. 79, p.236 (**2002**).
27. Daltin, Decio. Tensoativos: química, propriedades e aplicações/ Decio Daltin. -São Paulo: Blucher, **2011**.
28. Tourné-Péteilh, C., Devoisselle, J.M., Vioux, A., Judeinstein, J., In, M., Viau, L., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 15523–15529
29. H. Yildirim Erbil, *Surface Chemistry Of Solid and Liquid Interfaces*, pág. 169.
30. Drew Myers, *Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Applications*, segunda edição, pág. 21.
31. a) Maniasso, N., *Quim. Nova* **2001**, 24, 1, 87-93; b) Klara, V., Osorio, L., Oliveira, W. de, *Quim. Nova* **2001**, 24, 5, 700-708.
32. Dreiss, C.A., *Soft Matter* **2007**, 3, 956–970
33. Dwars, T., Paetzold, E., Oehme, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7174–7199
34. J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surfaces Forces*, Academic Press, London, 3ª edição, **2011**
35. a) Chu Z, Dreiss CA, Feng Y., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7174-7203; b) Y. Feng et al., *Springer Briefs in Molecular Science, Smart Wormlike Micelles: Design, Characteristics and Applications*, Londres: Springer **2015**

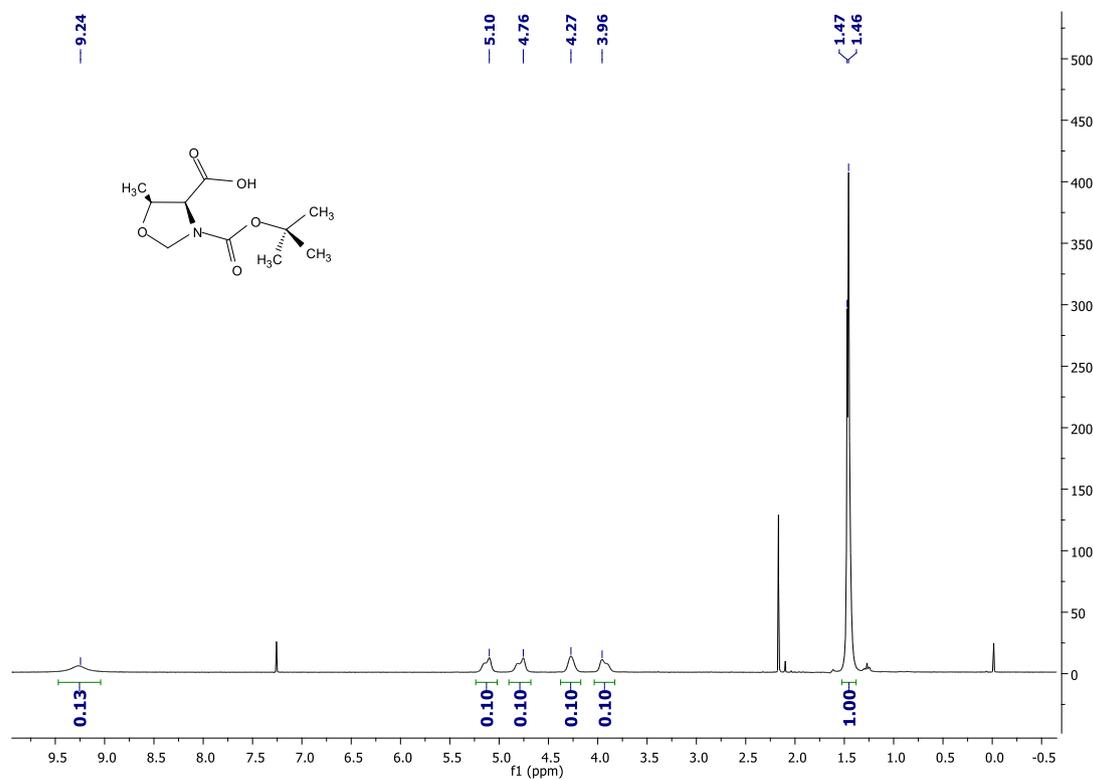
36. Beyaz, A., Oh, W.S., Reddy, V.P., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2004**, *36*, 71-74
37. Rico-Lattes, I., Schmitzer, A., Prez, E., Lattes, A., *Chirality* **2001**, *13*, 24
38. Ludwig, M., Kadyrov, R., Fiedler, H., Haage, K., Selke, R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 15, 3298 – 3304
39. Smirnova, N. A., Safonova, E. A. Ionic Liquids as Surfactants, *Russian Journal of Physical Chemistry A* **2010**, *84*, 10, 1695-1704.
40. Rather, M.A., Rather, G.M., Pandit, S.A., Bhat, S.A., Bhat, M.A., *Talanta* **2015**, *131*, 55-58
41. Bica, K., Gärtner, P., Gritsch, P.J., Ressmann, A.K., Schröder, C., Zirbs, R., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5013–5015
42. Cognigni, A., Gaertner, P., Zirbs, R., Peterlik, H., Prochazka, K., Schröder, C., Bica, K., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *16*, 13375--13384
43. Nakashima, T., Kimizuka, N., *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 10, 1018-1019
44. Rao, K.S., So, S., Kumar, A., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8111-8113
45. Bandgham, A. D., Standish, M. M., e Watkins, J. C., *J. Mol. Biol.* **1965**, *13*, 238-252
46. Batista, C.M., Carvalho, C.M.B.de, Magalhães, N.S.S., *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**, vol. 43, n. 2,
47. Peters Jr, T., Stewart, A.J., *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 5351
48. Sleep, D., Cameron, J., Evans, L.R., *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 5526
49. Carter, D.C. and J.X. Ho, *Advances in Protein Chemistry* **1994**, *45*, 153-203
50. Ferreira, Ernando Silva Interação da proteína albumina do soro bovino (BSA) com substratos sintéticos. Ribeirão Preto, **2009**. Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.
51. Pisoni, D. S., Todeschini, L., Borges, A.C.A, Petzhold, C.L., Rodembusch, F.S., Campo, L., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5511–5520
52. Moreira, M. B., Franciscato, D. S., Toledo, K. C. F., Souza, J. R. B. de, Nakatani, H. S., Souza, V. R. de, *Quim. Nova* **2015**, *38*, 2, 227-232,

53. Schneider, P. H., Schrekker, H. S., Silveira, C. C., Wessjohann, L. A., Braga, A. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715
54. Braibante, M. E. F., Braibante, H. S., Costenaro, E. R., *Synthesis* **1999**, 6, 943-946.
55. Neises, B., Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 7, 522-524
56. Bouzidi, L., Li, S., Di Biase, S., Rizvi, S.Q., Narine, S.S., *Chemistry and Physics of Lipids* **2012**, 165, 38– 50
57. Maltsev, O.V., Kucherenko, A.S., Chimishkyan, A.L., Zlotin, S.G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2659–2670
58. Ulatowski, F., Jurczak, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 962–968
59. Iwaszkiewicz-Grzes, D., Cholewinski, G., Kot-Wasik, A., Trzonkowski, P., Dzierzbicka, K., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 69, 863-871.
60. Smith, D.A.; Waterbeemd, H.; Walker, D.K., *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, p. 155
61. Coelho, F.L., Rodembusch, F.S., Campo, L.F., *Dyes and Pigments* **2014**, 110, 134-142
62. Aroche, D.M.P., *Gliconjugação de Bases de Tröger via Reações de Cicloadição Azida-Acetileno*, Porto Alegre, **2014**, 113f, Dissertação (mestrado Química), Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
63. Safir, M., *Síntese e Caracterização Fotofísicas de novas Meroxianinas e Aplicação na área de Sensores Ópticos*, Porto Alegre, **2015**, 142f, Dissertação (mestrado Química), Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
64. Yan, J., Huang, X., Liu, S., Yang, J., Yuan, Y., Duan, R., Zhang, H., Hu, X., *Analytical Sciences* **2016**, 32, 819 -824
65. Sun, T., Liu, L., Sun, Y., Tan, C., Yao, F., Liang, X., Wang, Y., Yang, Y., Hu, X., Fan, J., *Analytical Sciences* **2012**, 28, 491 -496
66. Wang, Q.; Liu, P.; Zhou, X.; Zhang, X.; Fang, T.; Min, X.; Li, X. J., *Photochem. Photobiol. A Chem.* **2012**, 230, 23
67. Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; 4th ed.; Butterworth Heinemann, 1997.

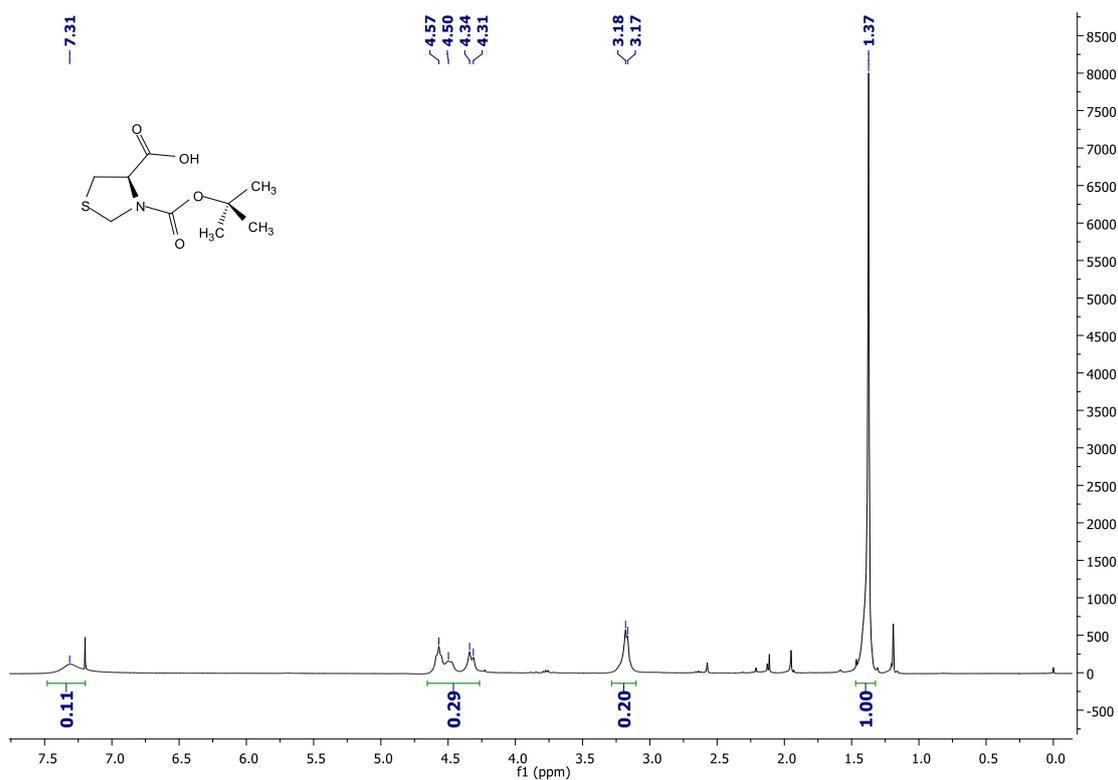
## 8. APÊNDICE



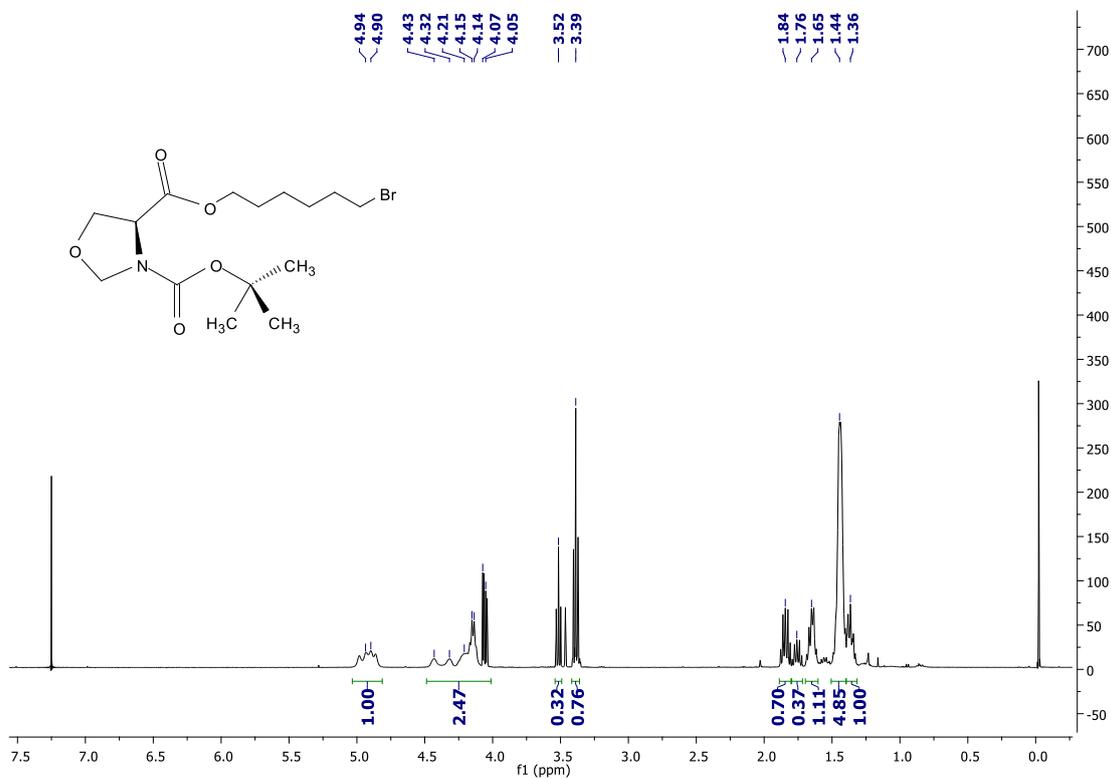
Anexo 1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 11a.



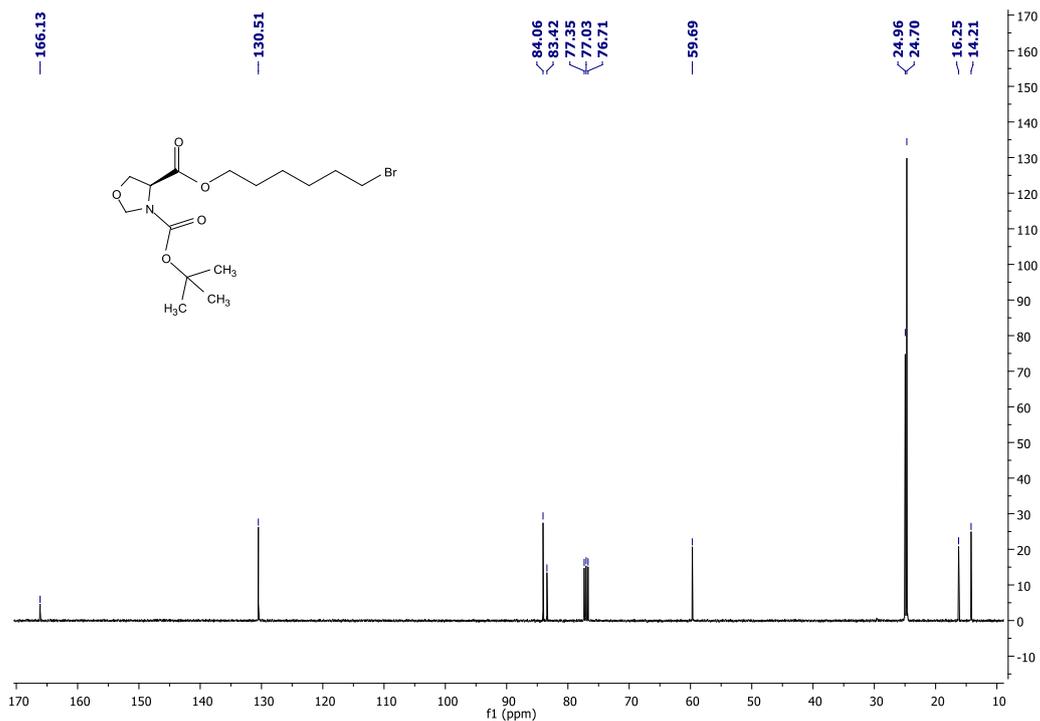
Anexo 2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 11b.



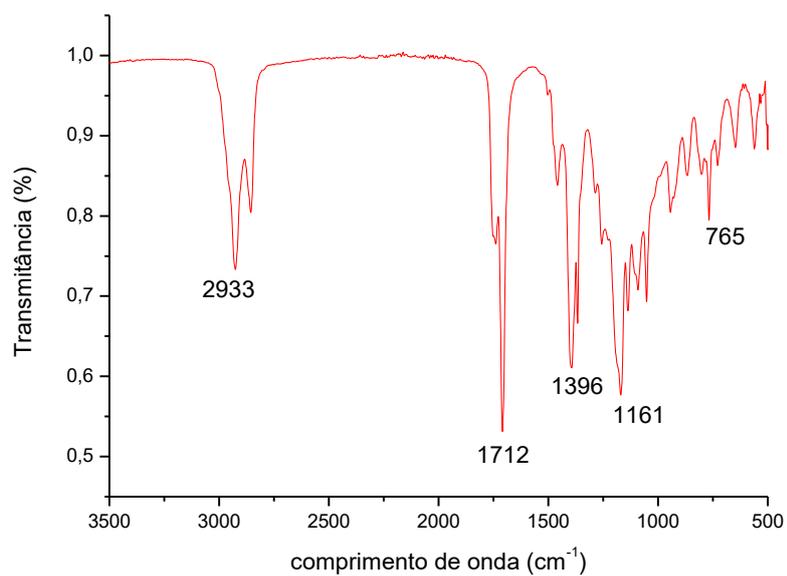
Anexo 3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (300MHz) do produto 11c.



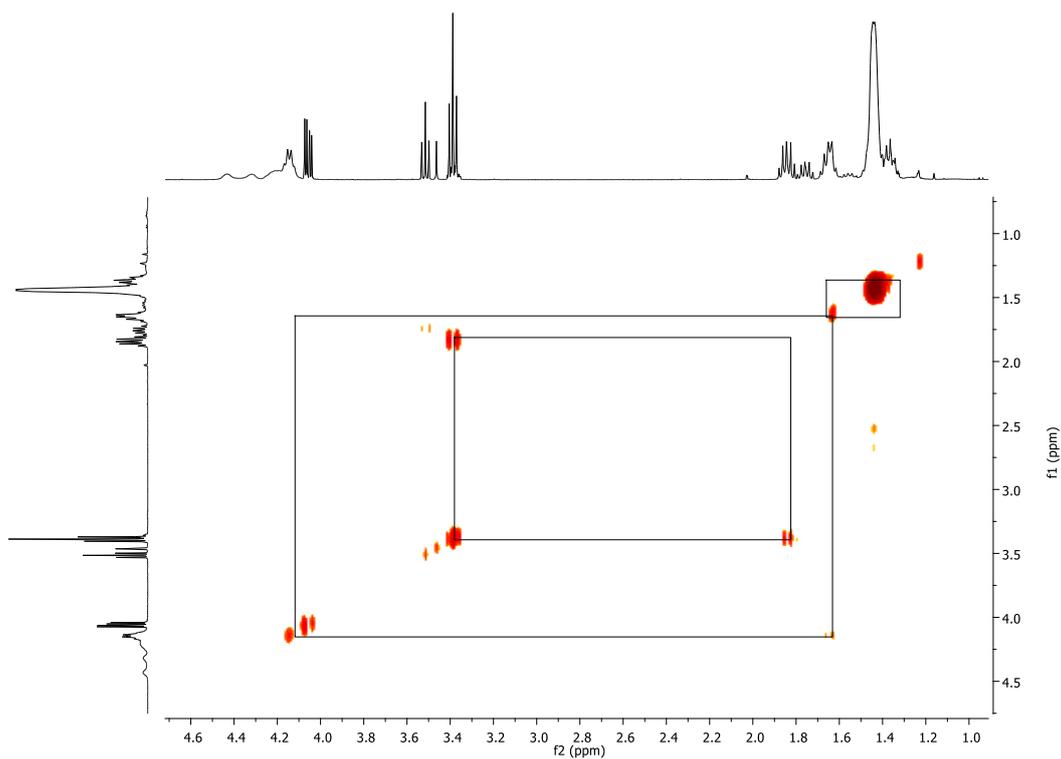
Anexo 4. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 20.



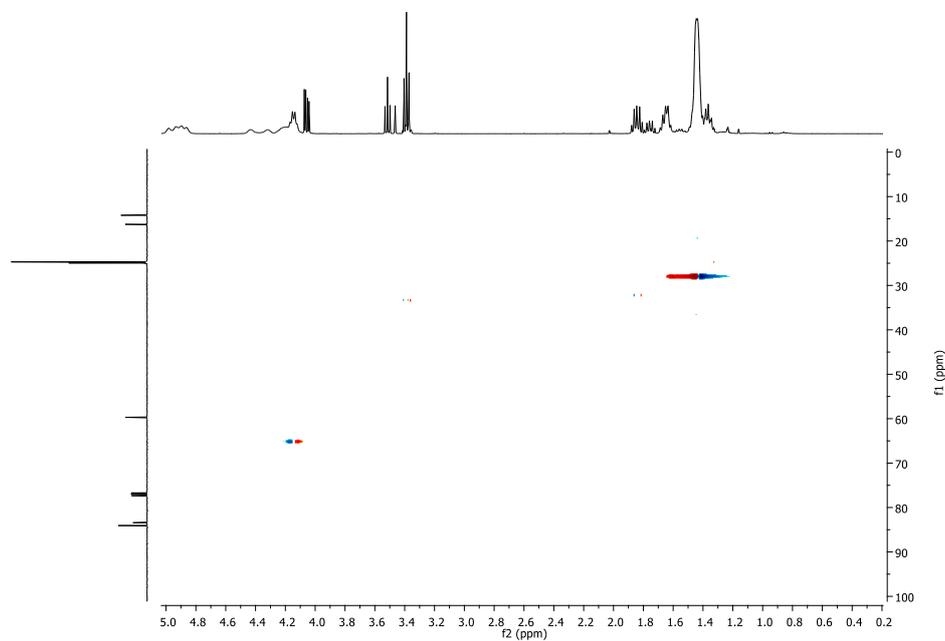
**Anexo 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100MHz) do produto 20.



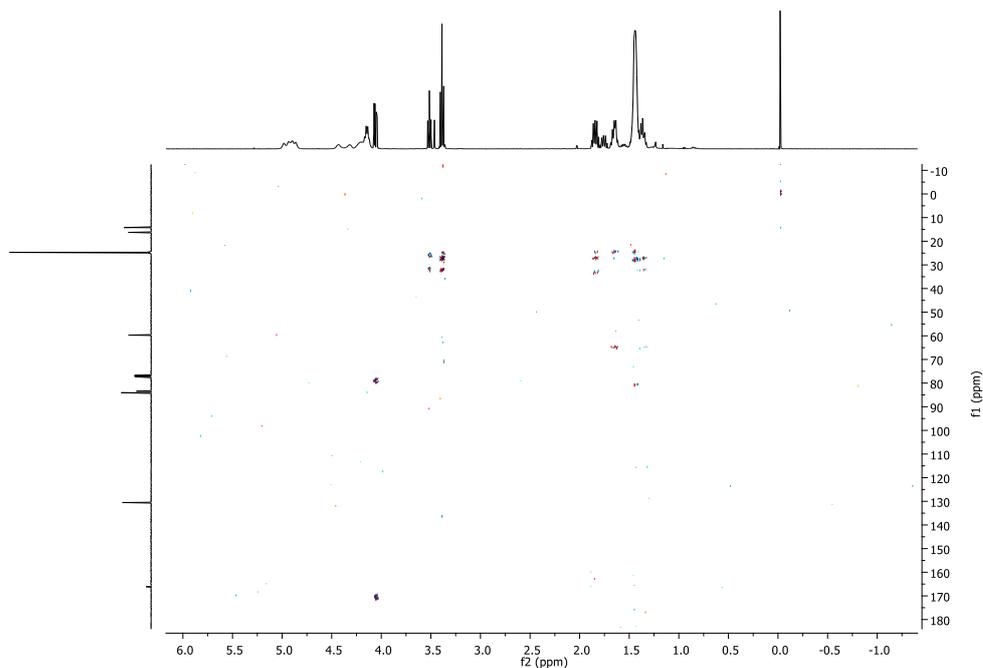
**Anexo 6.** Espectro de Infravermelho em ATR do produto 20



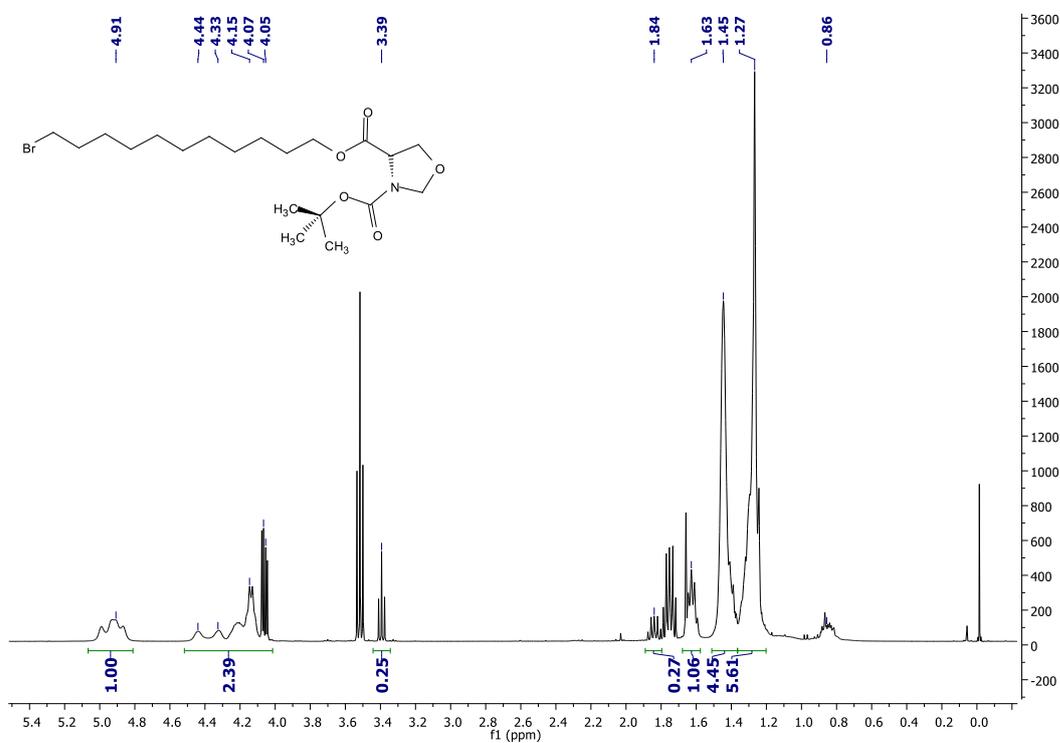
**Anexo 7.** Ampliação entre 1 e 4,6 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do composto 20



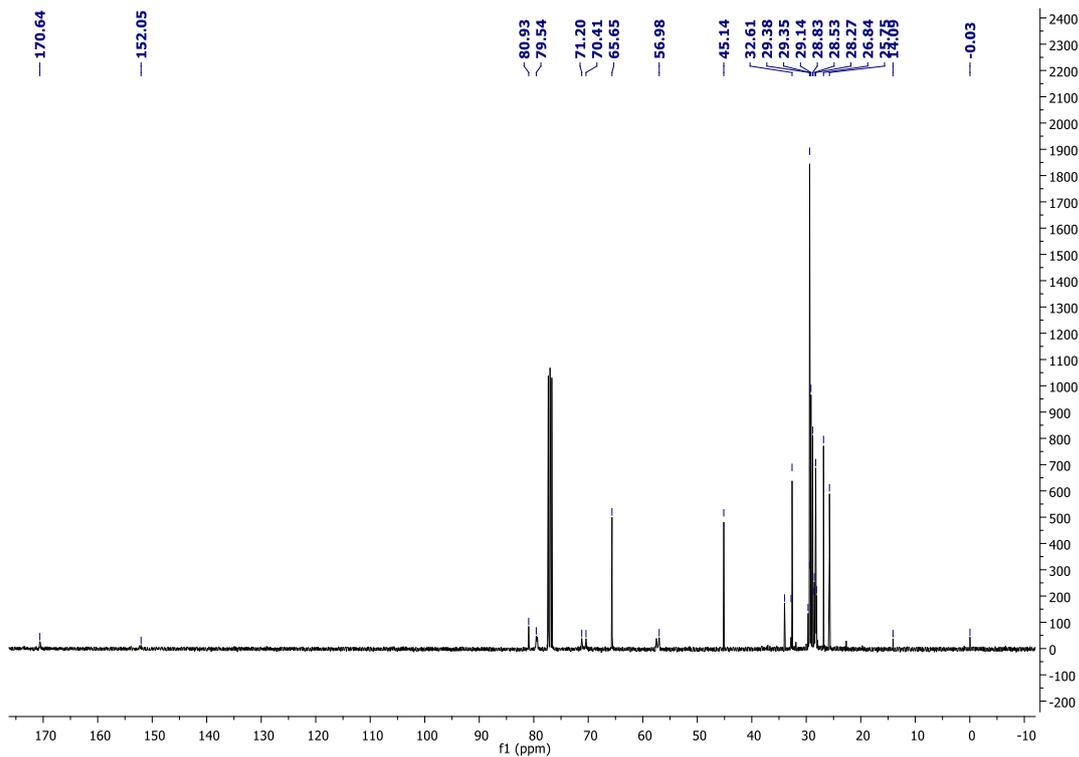
**Anexo 8.** Ampliação entre 1 e 4,6 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do produto 20



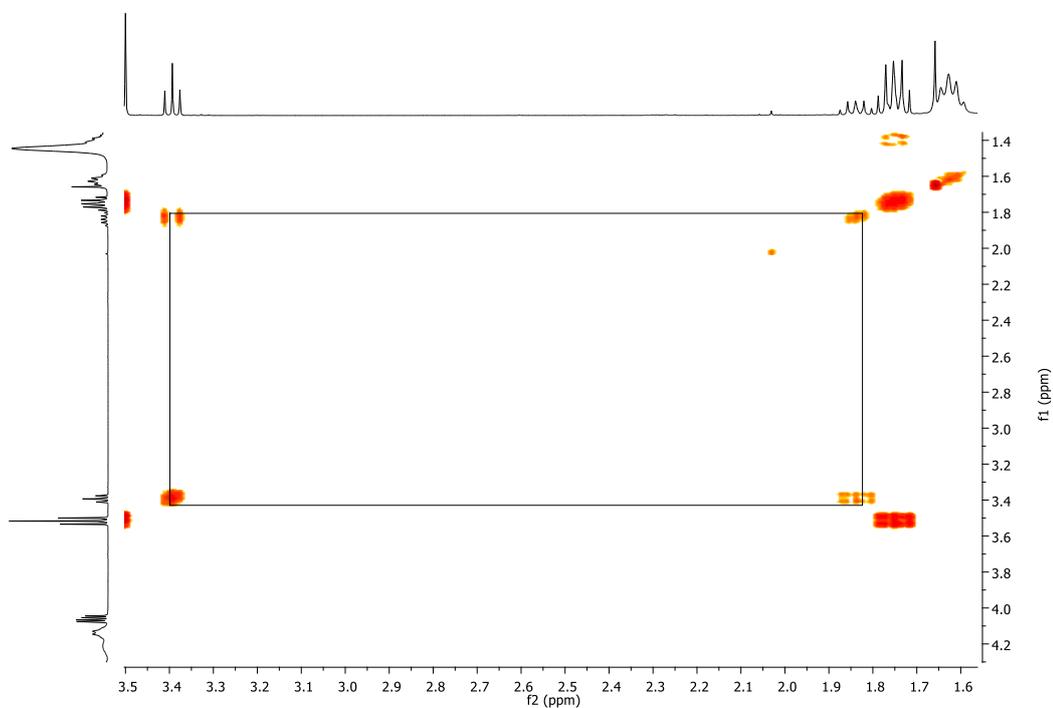
**Anexo 9.** Ampliação entre 1 e 4,6 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do composto 20



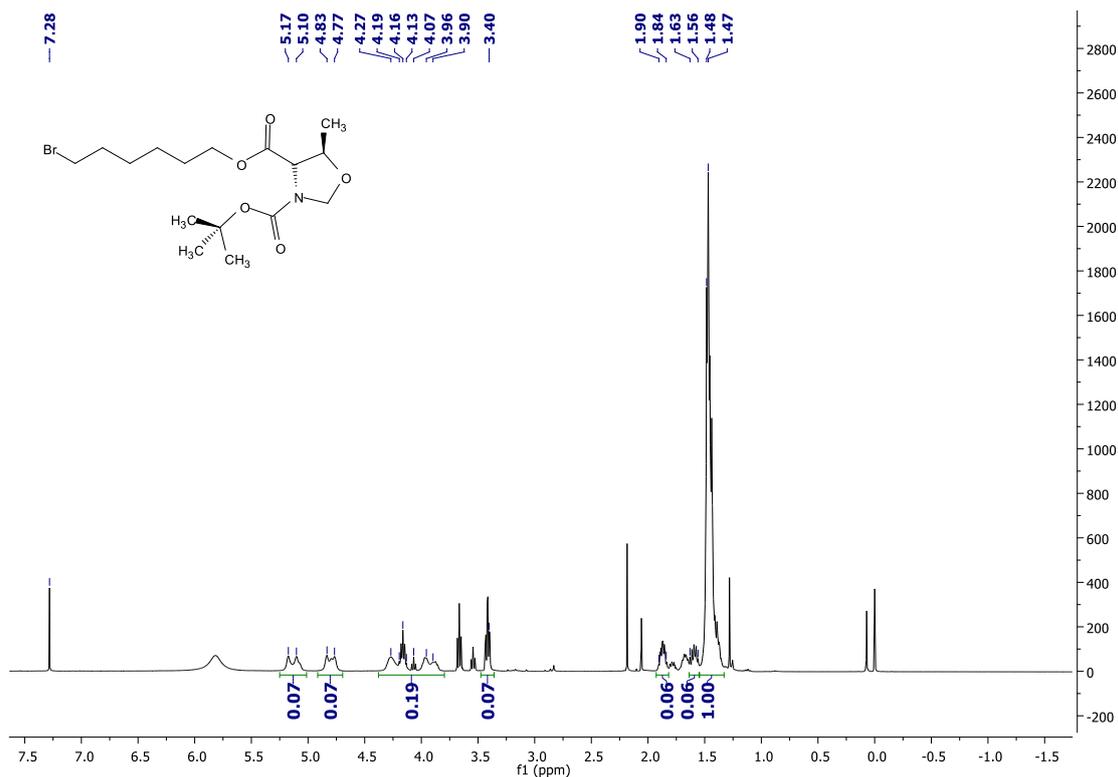
**Anexo 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do produto 22.



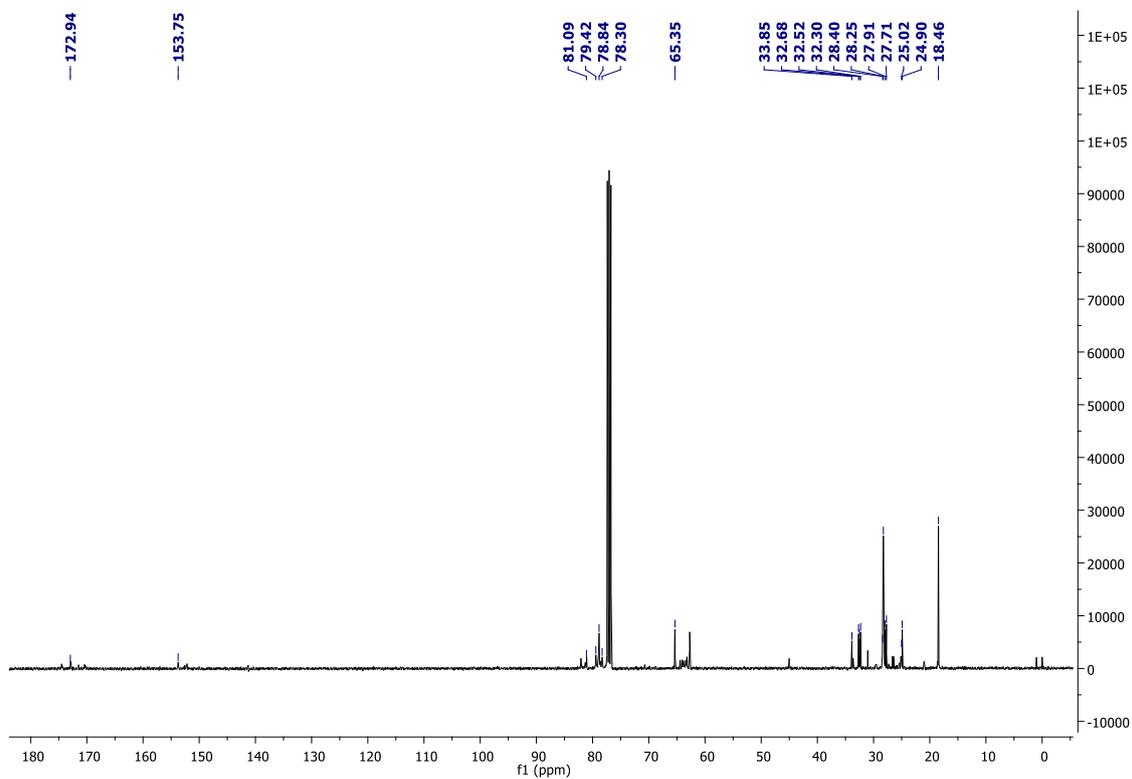
**Anexo 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100MHz) do produto 22.



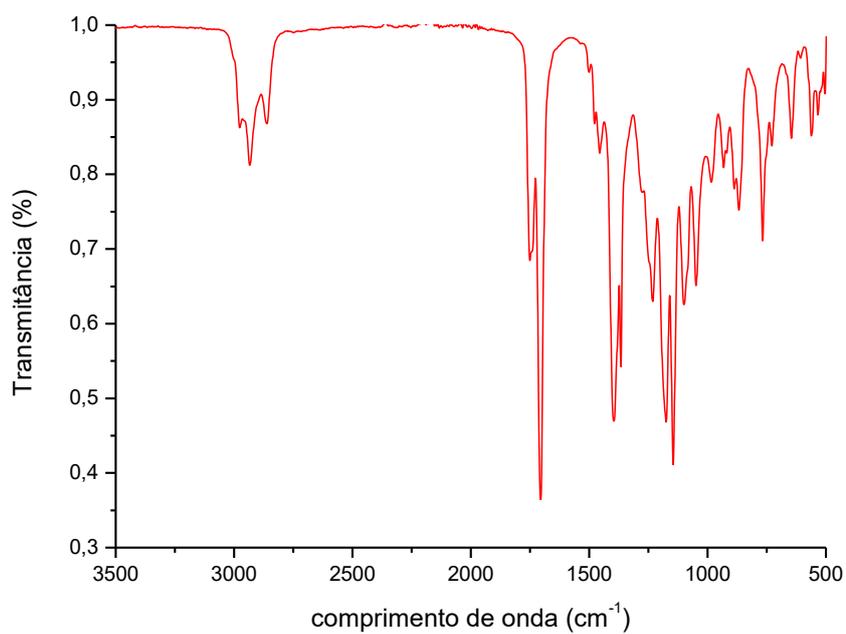
**Anexo 12.** Ampliação entre 1,7 a 3,4 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do composto 22



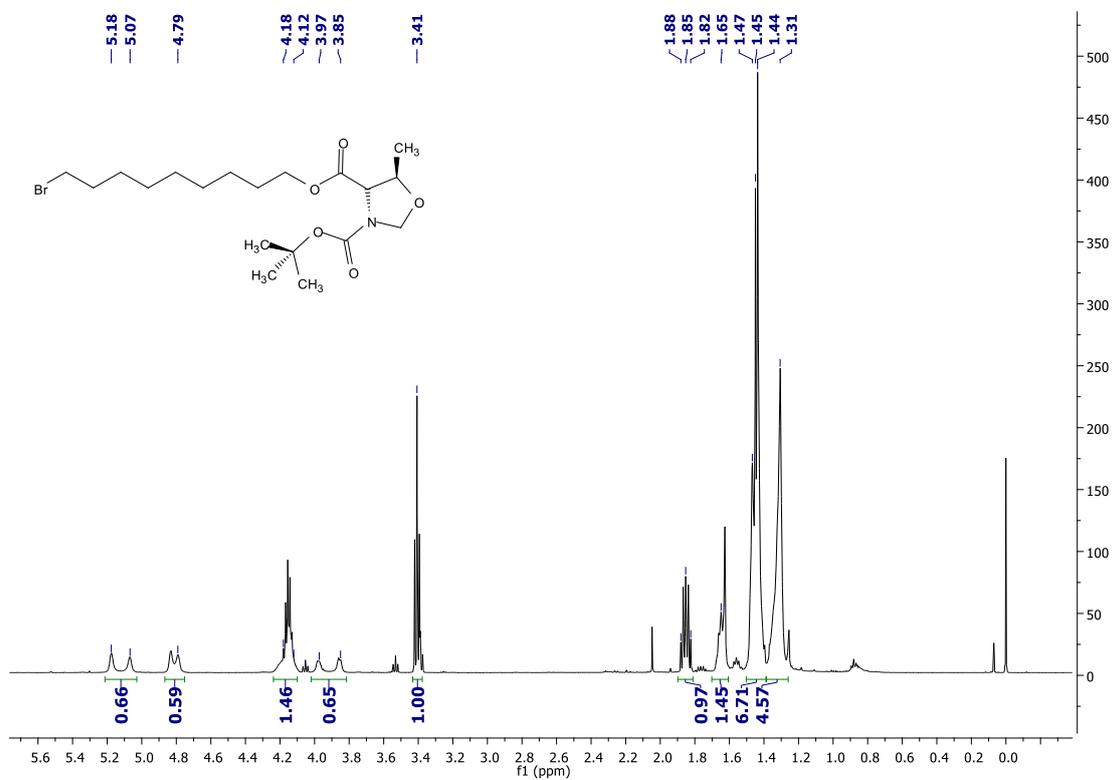
Anexo 13. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 23.



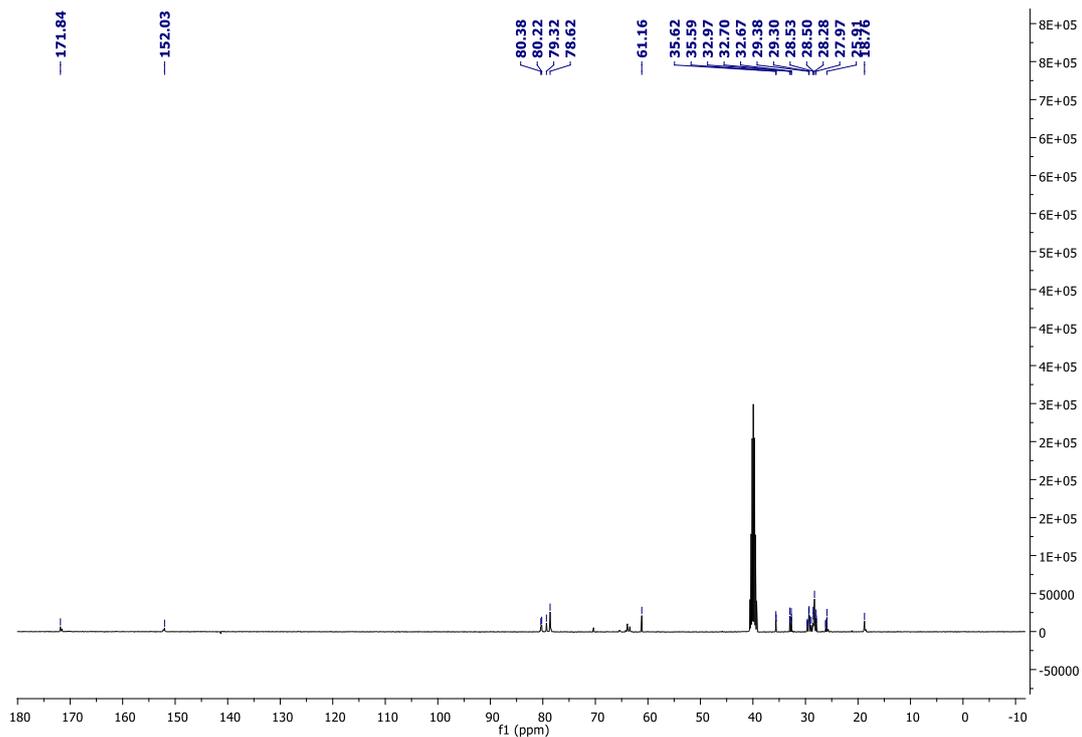
Anexo 14. Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100MHz) do produto 23.



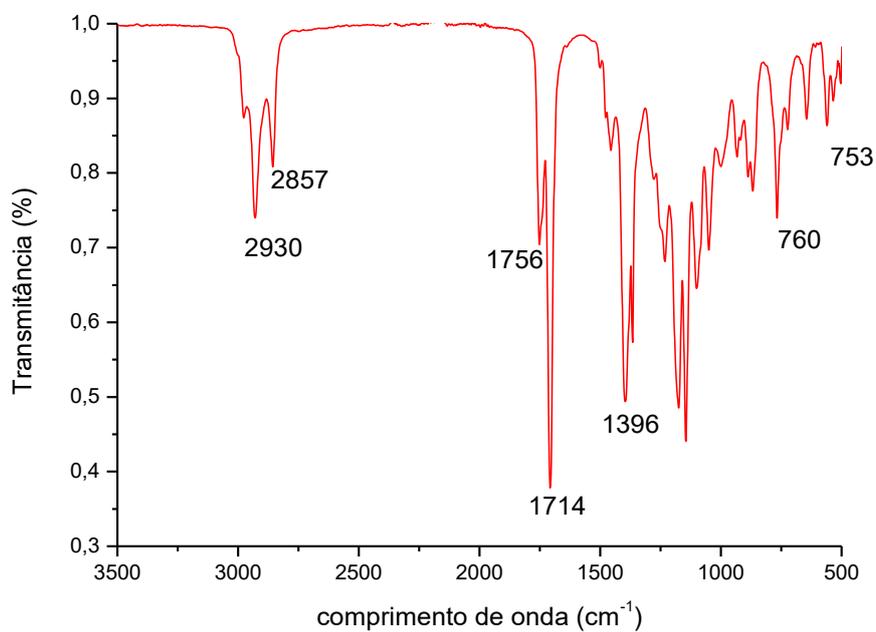
Anexo 15 – Espectro de Infravermelho em ATR do produto 23



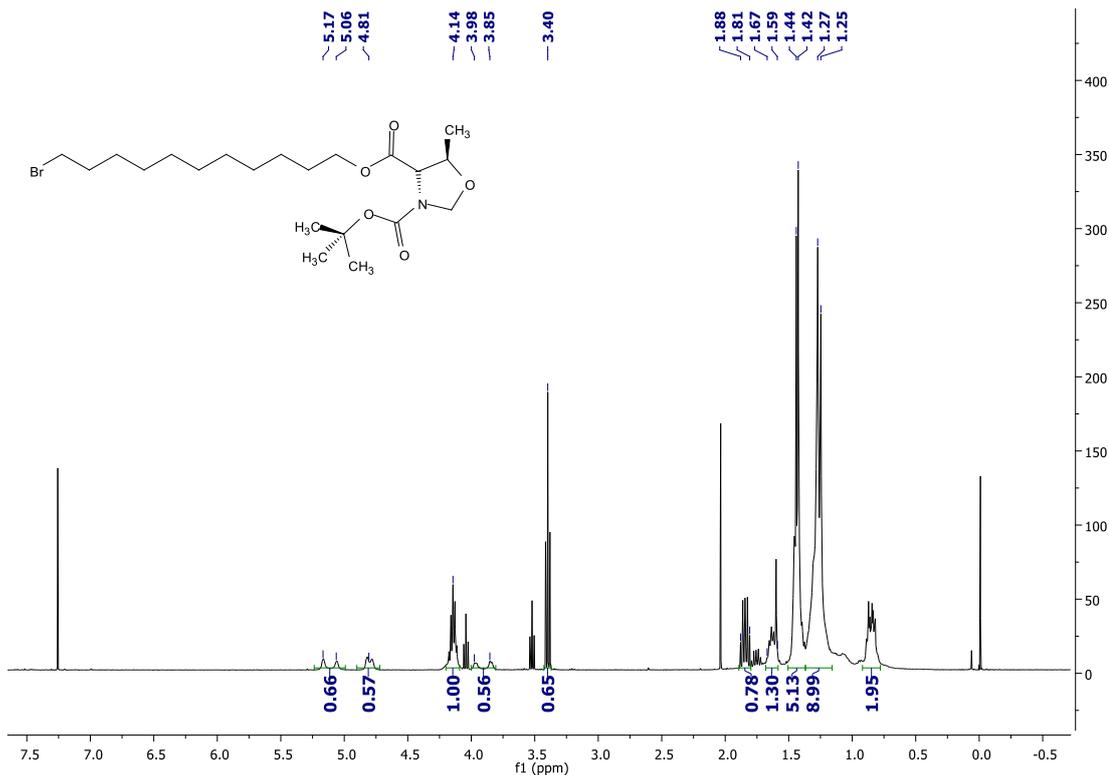
Anexo 16. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 24



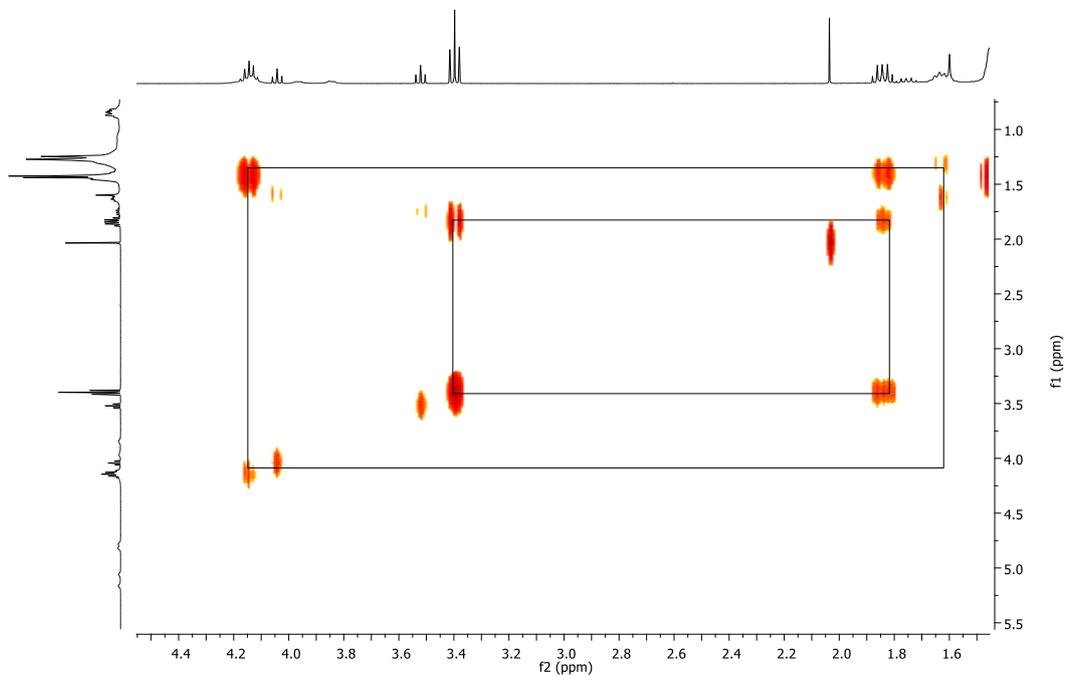
**Anexo 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  (75MHz) do produto 24



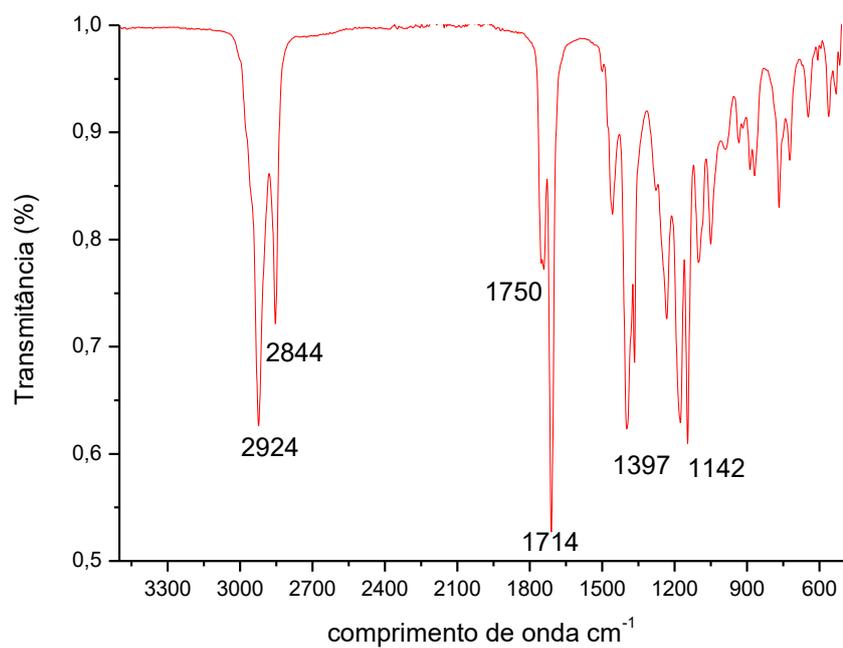
**Anexo 18.** Espectro de Infravermelho em ATR do produto 24



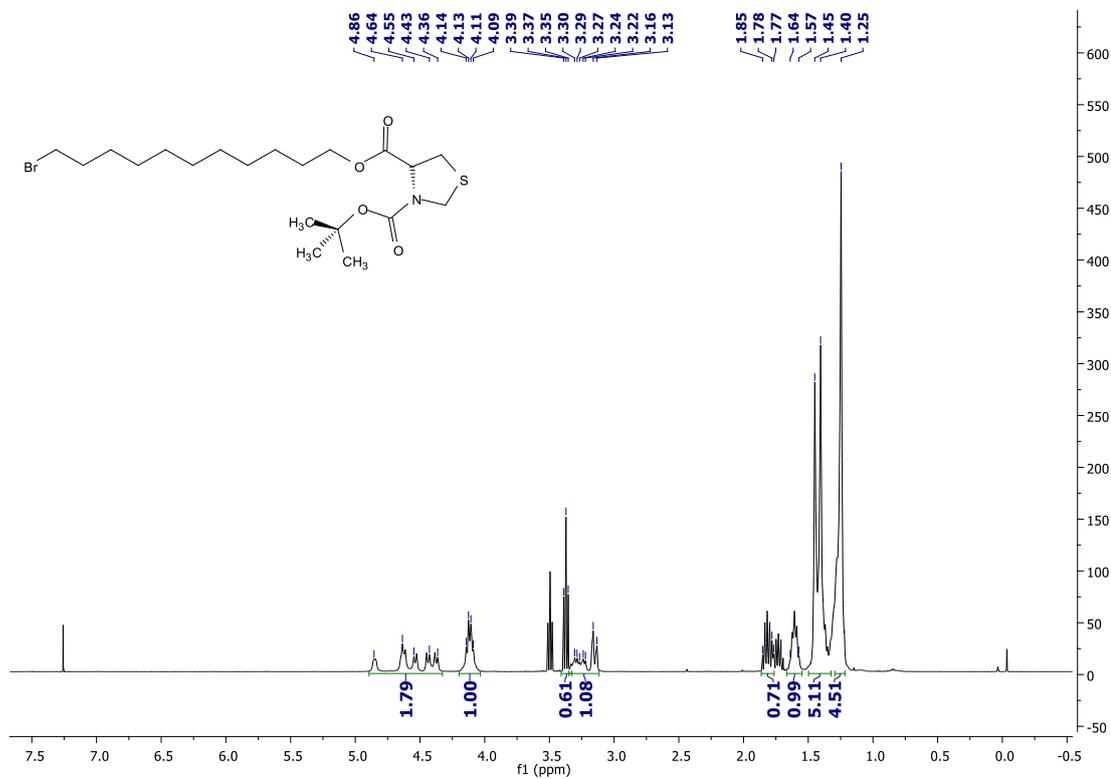
**Anexo 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do produto 25



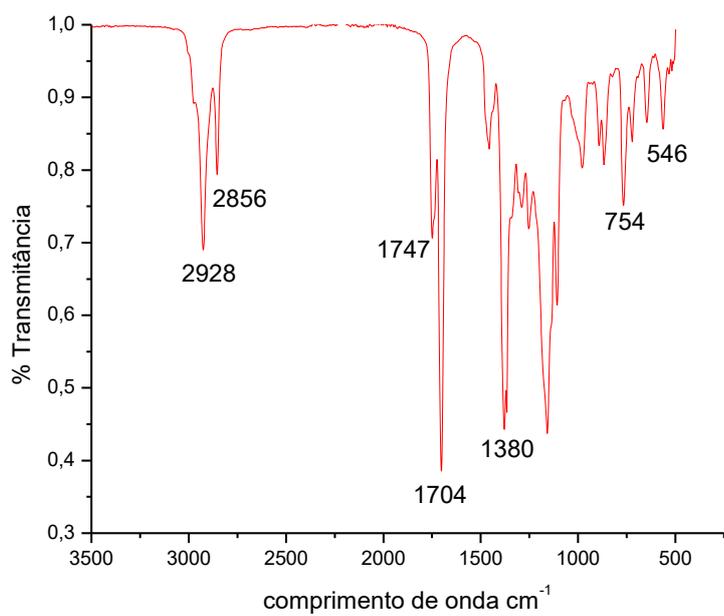
**Anexo 20.** Ampliação entre 1,6 a 4,4 ppm do espectro de correlação bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY em  $\text{CDCl}_3$  (400MHz) do composto 25



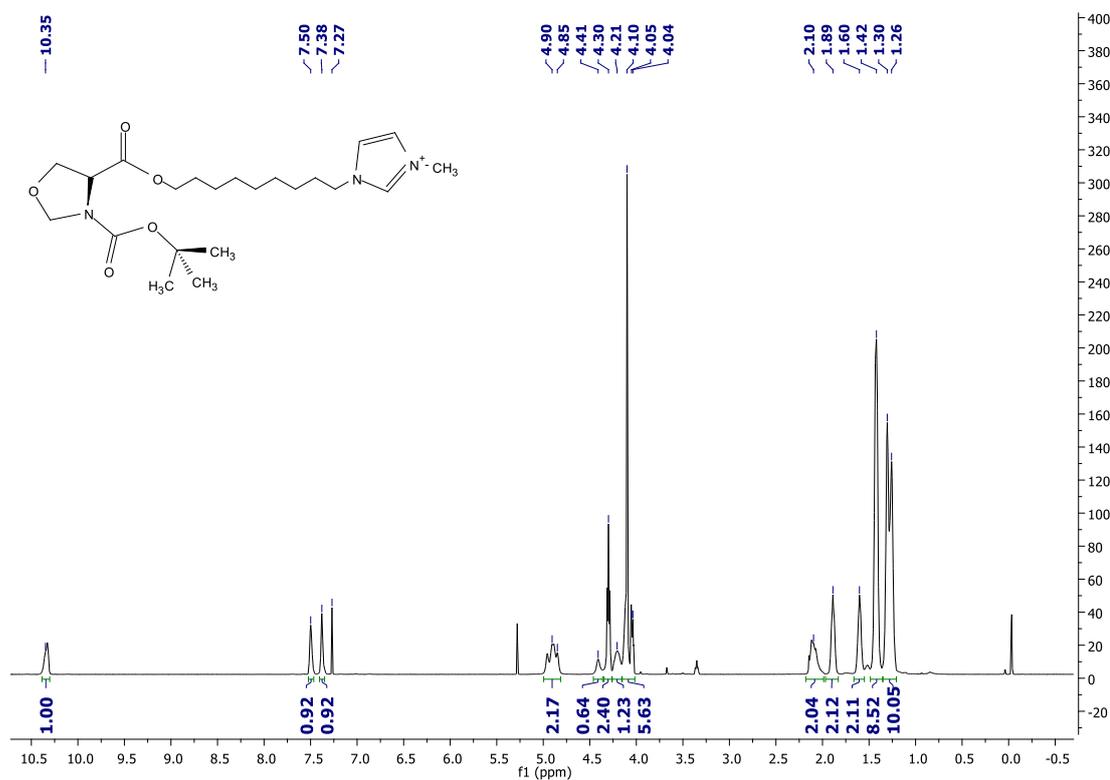
**Anexo 21.** Espectro de Infravermelho em ATR do produto 25



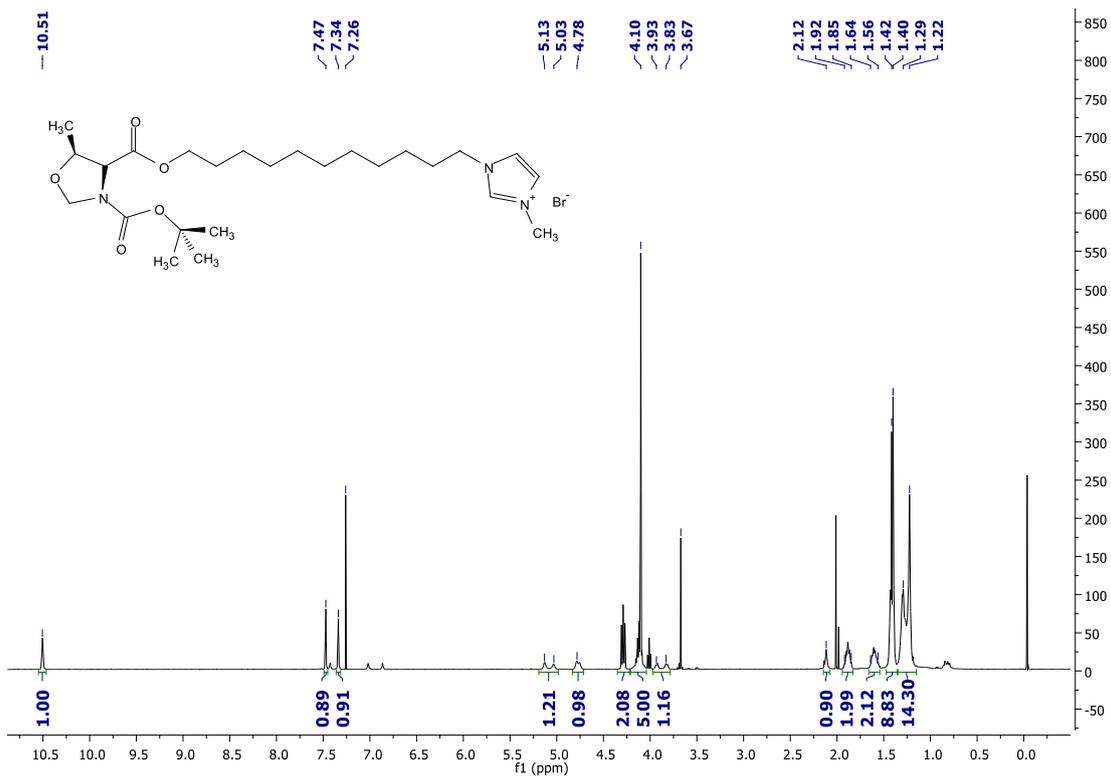
**Anexo 22.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 26



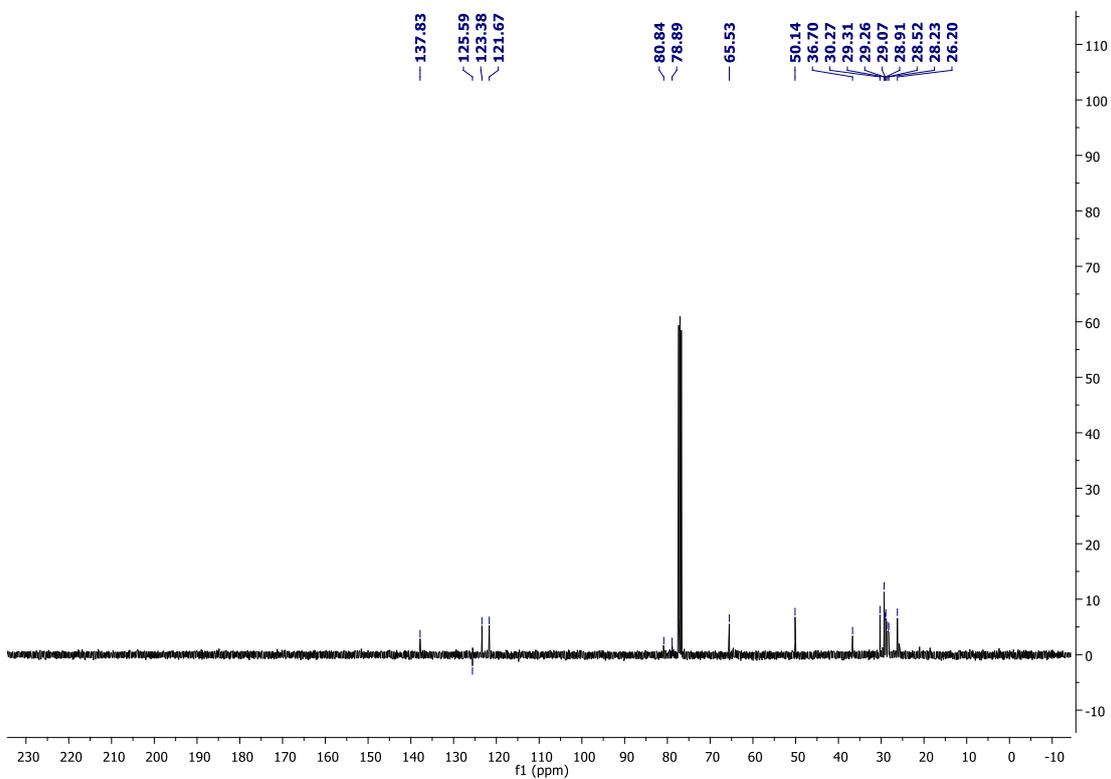
**Anexo 23.** Espectro de Infravermelho em ATR do produto 26



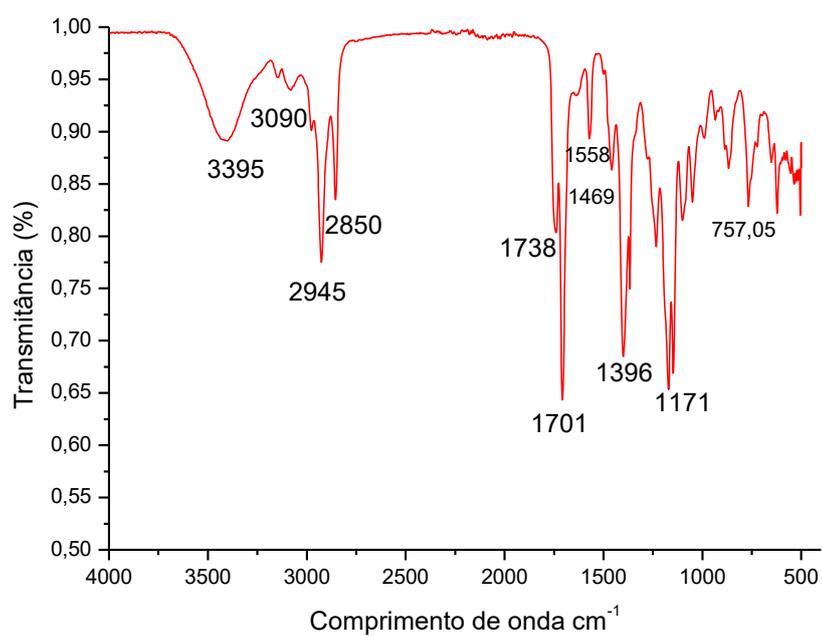
**Anexo 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (500MHz) do produto 27



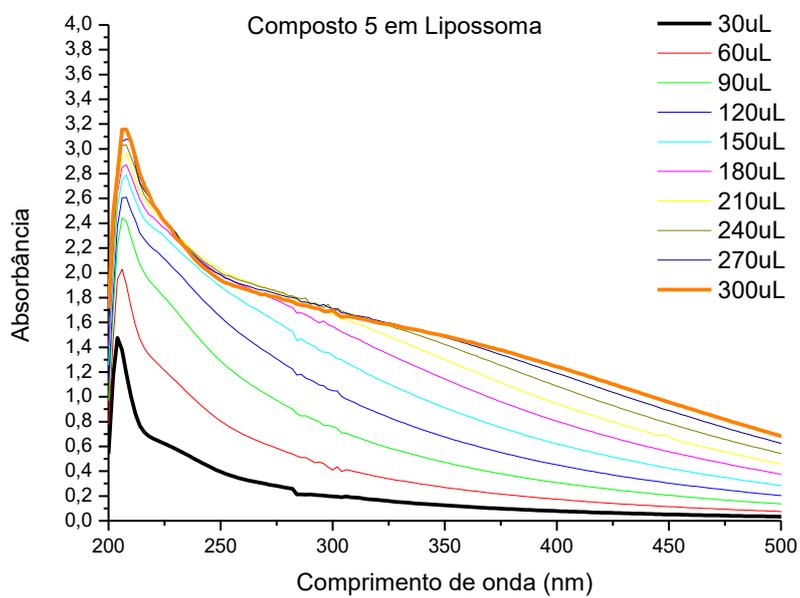
Anexo 25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400MHz) do produto 29



Anexo 26. Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100MHz) do produto 29



**Anexo 27.** Espectro de Infravermelho em ATR do produto 29



**Anexo 28.** Espectro de UV-Vis do composto 21 em lipossoma constante.